A Monsieur le Professeur Vaquez
Hommage reconnaissant pour la sympathie qu'il m'a toujours manifestée
[illegible]

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr J. CHEVALIER

PHARMACOLOGIE

ET

MATIÈRE MÉDICALE



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

10 Juin 1910



Titres scientifiques

Docteur en médecine, Paris, 1899.

Secrétaire de la Société de thérapeutique (1903-1910).

Membre de la Société Mycologique de France.

Membre de la Société de Médecine de Bahia (Brésil).

Services et titres universitaires

Attaché au Laboratoire de pharmacologie et de matière médicale (1896-1902).

Préparateur du laboratoire et du Cours de pharmacologie et de matière médicale de la Faculté de médecine de Paris Années scolaires 1902-1903, 1903-1904, 1904-1905, 1905-1906, 1906-1907, 1907-1908, 1908-1909, 1909-1910.

Chargé de Mission du Ministère de l'Agriculture (1909-1910).

Enseignement

Chargé de la direction des travaux pratiques de pharmacologie et de matière médicale pendant les années scolaires 1902-1903, 1903-1904, 1904-1905, 1905-1906, 1906-1907, 1907-1908, 1908-1909, 1909-1910.

Distinctions honorifiques

Chevalier du Mérite agricole.



ENSEIGNEMENT

Entré au Laboratoire de Pharmacologie et de matière Médicale en 1896, nous y sommes resté depuis cette époque. Grâce à M. le professeur Pouchet qui nous a initié à la pharmacologie et n'a cessé de nous encourager dans cette voie, difficile en raison de l'ensemble des connaissances qu'elle exige, nous avons pu exécuter les quelques travaux que nous soumettons à votre appréciation.

Successivement, M. le professeur Pouchet nous fit l'honneur de nous prendre comme préparateur et de nous associer à ses travaux ; il nous confia la direction des travaux pratiques de matière médicale et de pharmacologie et nous chargea de diriger et de contrôler l'expérimentation physiologique des thèses des travailleurs de son laboratoire de recherches ; aussi, tenons-nous à l'assurer de notre vive reconnaissance. Son approbation pour la tâche que nous avons accomplie a été pour nous la récompense désirée.

Les Travaux Pratiques de Matière médicale et de Pharmacologie constituent une des créations de l'enseignement de M. le professeur Pouchet les plus profitables pour l'étudiant.

Dès l'année 1894, il inaugurait, en France, l'enseignement pratique de la pharmacographie et de la pharmacognosie, en mettant à la disposition des élèves de 3e et de 4e année une collection élémentaire de produits de matière médicale.

Avec le concours de notre prédécesseur, le Dr Joanin, ce service se transforma graduellement, en prenant d'année en année plus d'extension, jusqu'au jour où la fin de la reconstruction de la Faculté lui permit d'installer définitivement les travaux pratiques dans la galerie qu'ils occupent actuellement.

Lorsque nous en avons pris la direction ils étaient complètement organisés et répondaient matériellement à tous les besoins ; nous

n'avons eu qu'à les entretenir, à compléter les collections et notamment celle des tableaux muraux représentant les plantes indigènes ou exotiques les plus employées.

Malheureusement, par suite de la mise en vigueur d'un règlement administratif, on fut obligé d'élever les droits payés par les élèves de 15 francs à 50 francs, ce qui mit un obstacle sérieux au recrutement des élèves qui fréquentaient antérieurement ces travaux en grand nombre.

Pour répondre à cette augmentation considérable des droits, nous fûmes obligé d'augmenter le nombre de conférences de chaque série et d'étendre le programme primitif de façon à satisfaire les divers desiderata des étudiants, qui réclamaient une direction pour l'étude de la pharmacodynamie proprement dite.

Le nombre des conférences fut donc porté à vingt.

Voici le sommaire de ces conférences dans lesquelles les diverses drogues ont été groupées autant que possible en fonction de leur action pharmacodynamique.

I. — Notions générales de Physiologie appliquée à l'étude des médicaments : Art de formuler; synergiques, antagonistes.
II. — Antiseptiques; désinfection.
III. — Série des Phénols; éthers phénoliques; acides phénoliques.
IV. — Antithermiques-analgésiques ; Acide salicylique. Antipyrine, Quinine.
V. — Généralités sur les hypno-anesthésiques; groupe du Chloroforme.
VI. — Hypnotiques; Chloralides; Sulfonalides.
VII. — Opium et Morphine.
VIII. — Chanvre Indien; Analgésiques locaux; groupe de la Cocaïne.
IX. — Alcaloïdes des Solanées vireuses : Atropine; Ésérine; Pilocarpine.
X. — Muscarine et poisons des Champignons ; Ciguës; Picrotoxine.
XI. — Strychnine; Aconitine; Colchicine.
XII. — Digitale et Digitaliques.
XIII. — Caféiques; Ergot de seigle.
XIV. — Groupe des métaux lourds; Arsenicaux.
XV. — Antimoniaux; groupe des vomitifs.
XVI. — Iodiques; Phosphore.
XVII. — Acides et alcalis; Ammoniacaux.
XVIII. — Purgatifs.
XIX. — Essences; Résines; Térébenthines.
XX. — Antispasmodiques; Emménagogues; Opothérapie.

Chaque drogue est décrite avec ses propriétés et les caractères macroscopiques qui permettent de la reconnaître; puis on étudie son

action pharmacodynamique en passant en revue son mode d'action sur les différents appareils, tâchant en quelque sorte de le synthétiser, sans entrer dans les détails que les élèves doivent retrouver dans les manuels qu'ils ont entre les mains. Enfin, on insiste surtout sur la posologie des drogues, les diverses préparations dans la formule desquelles elles figurent, les principales incompatibilités, enfin, suivant les cas, les meilleurs modes de prescription.

Après la conférence, chaque élève reçoit, en toute propriété, les différents échantillons des drogues qui ont fait le sujet de la leçon. Ces échantillons ne portant aucune indication, les élèves doivent apprendre à les reconnaître d'après les caractères qu'on leur a signalés. Ils les étiquettent et les emportent chez eux. Ils se constituent ainsi une collection en petit du droguier d'étude qui leur permet de revenir un certain nombre de fois sur l'examen de ces échantillons.

Dans ces conférences, nous nous sommes toujours efforcé d'attirer plus spécialement l'attention des étudiants sur le côté pratique de cet enseignement qui les met à même, le jour où ils s'établiront, de faire une thérapeutique rationnelle et judicieuse et d'éviter les échecs souvent imputables au mode de prescription ou d'administration choisi.

Grâce à ce programme, que nous avons réalisé entièrement nous-même depuis huit ans, nous avons eu la satisfaction de voir augmenter chaque année le nombre des étudiants qui suivent ces conférences et M. le professeur Pouchet nous a, à plusieurs reprises, encouragé dans cette voie en nous faisant part des connaissances qu'il avait pu constater aux examens chez les étudiants qui avaient suivi ces conférences.

Pendant ces dernières années, malgré la longueur et la difficulté des recherches pharmacologiques qui rebutent beaucoup d'étudiants, le nombre des travailleurs qui vinrent demander un sujet de thèse à M. le professeur Pouchet fut assez important.

Grâce à la patience et au dévouement de mon collègue et ami, le Dr Brissemoret, ces divers travaux furent menés à bien tant au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique et nous avons eu la satisfaction de voir quelques-unes de ces thèses récompensées par la Faculté.

La plupart d'entre elles sont illustrées de très nombreux tracés pris par nous qui permettent à chacun de contrôler les interprétations que nous avons tirées des expériences.

Nos travaux personnels se rapportent presque uniquement à la pharmacologie, que nous n'avons jamais délaissée depuis 1896. Une partie de notre temps fut occupée par des recherches de contrôle et par la répétition d'expériences anciennes pour l'obtention de documents destinés au cours magistral de M. le professeur Pouchet.

Les tracés, qui constituent actuellement une partie des archives du laboratoire, se montent à plus de 1500 et forment une collection précieuse, qui a servi à faire exécuter une série de projections sur verre permettant de faire rapidement passer devant les yeux des étudiants les effets des médicaments sur différents appareils.

Ce mode d'enseignement, inauguré pour la pharmacodynamie par M. le professeur Pouchet, est particulièrement apte à retenir l'attention et à graver les faits dans la mémoire, et nous sommes heureux d'avoir pu contribuer à sa réalisation.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1897

1. **L'holocaïne en ophtalmologie.** — *Nouveaux remèdes*, 1897, 606.

1899

2. **Sur un champignon parasite dans les affections cancéreuses.** — *C. R. Ac. Sc.*, 23 mai 1899.
3. **Le cancer maladie parasitaire.** — In-8°, 78 p. Vigot, 1899.

1900

4. **Étude sur les empoisonnements alimentaires** (en collaboration avec J. Richard). — In-8°, 90 p. Vigot, 1900.

1902

5. **Les impuretés des gaz des ballons. Leur action physiologique.** — *L'Aérophile*, juin 1902.
6. **Action pharmacodynamique des éthers aliphatiques de l'acide salicylique. L'Ulmarène** (en collaboration avec M. Bardet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 11 juin 1902.
7. **Saponification de l'Ulmarène par les tissus vivants.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 juin 1902.

1903

8. **Action cardio-vasculaire de l'adrénaline** (6 *planches*). — *C. R. Soc. Therap.*, 27 mai 1903.
9. **Action physiologiqne de l'anesthésine.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 février 1903.
10. **Action pharmacodynamique du muguet et de ses principes actifs** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 24 juin 1903.

11. **Action pharmacodynamique de la caféine et de la théophylline** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 14 octobre 1903.

12. **Action cardio-vasculaire de la spartéine et du genêt à balais** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 14 octobre 1903.

13. **La théocine.** — *Revue de Thérapeutique médico-chirurgicale*, p. 73, 1903.

1904

14. **Hydrominéralogie du Velay.** — *Bull. gén. de Thérap.*, 1904, I, p. 83.

15. **Les liserons indigènes.** — *Revue de Thérap. médico-chirurgicale*, 1904, p. 109.

16. **Étude pharmacologique et pharmacodynamique de la valériane** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 13 janvier 1904 (*3 planches*).

17. **L'hermophényl et les nouveaux mercuriaux.** — *Bull. gén. de Thérap*, 1904, II. 182.

18. **Étude pharmacodynamique de la stovaïne** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Acad. de méd.*, 12 juillet 1904.

19. **Des intoxications par les gaz des ballons** (en collaboration avec M. A. Chaignot). — In-8°, 150 p., J. Rousset, 1904.

20. **Toxicité de l'acide borique.** — *C. R. Soc. de Thérap.*, 26 octobre 1904.

21. **Les anémones.** — *Rev. de Thérap. médico-chirurgicale*, 1904, p. 572.

22. **Les médicaments cardio-vasculaires** (en collaboration avec M. le Dr Bouloumié). — *In Sphygmomanometrie Clinique*, 308, Rueff, 1904.

1905

23. **Action physiologique du suc de valériane sur le cœur et la circulation** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. de Therap.*, 24 décembre 1904.

24. **Action pharmacodynamique du bornéol et des éthers du bornéol** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 24 mai 1905.

25. **Action pharmacodynamique de l'ibogaïne** (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 25 janvier 1905.

26. **Note sur un aconit.** — *C. R. Soc. de Thérap.*, 25 octobre 1905.

27. **Action des composés phosphorés organiques sur la circulation** (*une planche*) (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 13 décembre 1905.

28. **Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique de l'acide protocétrarique.** — *C. R. Soc. Biol.*, LVII, 1905, p. 418.

29. **Les saponines** (en collaboration avec P. Bourcet). — *Bull. des Sc. Pharmacol.*, XI, 263, 1905.

1906

30. **Sur l'action physiologique du chlorhydrate de l'alcool benzoyl-tétraméthyl-diamino-éthylisopropylique (Alypine)** (en collaboration avec M. Scrini). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 28 février 1906.

31. **Action du phosphore et des composés phosphorés organiques sur la circulation** [2 *planches*] (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). *C. R. Soc. de Thérap.*, 14 février 1906.

32. **Sur les combinaisons organiques d'iode.** — *C. R. Soc. de Thérap.*, 24 janvier 1906.

33. **Physiologie pathologique du mal de mer. Essai de thérapeutique rationnelle.** — *C. R. Soc. de Thérap.*, 9 mai 1906.

34. **Sur les conserves de viandes.** — *Bull. gén. de Thérap.*, CLVI, 456, 1906.

35. **Sur l'action pharmacodynamique et clinique de la novocaïne** (en collaboration avec M. Scrini). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 26 juin 1906.

1907

36. **Action pharmacodynamique d'un alcaloïde et d'un glucoside retiré de la racine de valériane fraîche.** — *C. R. Acad. des Sc.*, 8 mai 1907.

37. **Même sujet** [5 *planches*]. — *Bull. gén. de Thérap.*, 1907, I, 815.

38. **Recherches sur le Collinsonia Canadensis** (en collaboration avec M. J. Abal). *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, 1907, 513.

39. **Action pharmacodynamique de l'orthoformiate d'éthyle.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 avril 1907.

40. **Principes immédiats cristallisés et non cristallisés des végétaux. Dosage physiologique des préparations galéniques.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 13 février, 26 février et 13 mars 1907.

41. **Action cardio-vasculaire des produits de dédoublement des albuminoïdes. Acides monoaminés.** — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXIII, 75.

42. **Action pharmacodynamique de la kolatine** (en collaboration avec M. A. Goris). — *C. R. Ac. Sc.*, 29 juillet 1907.

43. **Action physiologique du gui (Viscum album)** (en collaboration avec M. R. Gaultier). — *C. R. Ac. Sc.*, 25 novembre 1907.

44. **Les procédés d'homogénéisation du lait.** — *Clinique Infantile*, 1907.

45. **Technique de l'homogénéisation du lait. Étude physiologique et chimique de ce lait.** — *II*e *Congrès International des Gouttes de lait*. Bruxelles, 1907.

46. **Recherches pharmacologiques sur les préparations galéniques du Chanvre Indien. Détermination de leur valeur par la méthode physiologique.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 17 décembre 1907.

1908

47. **Action du nitrite de soude dans l'albuminurie par hypertension** (en collaboration avec M. le professeur Al. Robin). — *Bull. gén. de Thérap.*, CLVI, 88, 1908.

48. **Recherches pharmacologiques sur le gui.** — *C. R. Soc. Biologie*, 1908. LXVI, 2.

49. **Nouvelles recherches pharmacologiques sur le gui.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 11 mars 1908.

50. **Action de la choline sur la pression artérielle** (en collaboration avec M. A. Desgrez). — *C. R. Acad. Sc.*, 13 janvier 1908.

51. **Action de la noix de kola fraîche sur le travail** (en collaboration avec M. Alquier). — *C. R. Acad. Sc.*, 13 janvier 1908.

52. **Recherches sur l'action pharmacodynamique du cyclohexane et de quelques-uns de ses dérivés** (en collaboration avec M. A. Brissemoret). — *C. R. Acad. Sc.*, 20 juillet 1908.

53. **Sur le fluoroforme.** — *C. R. Soc. de Thérap.*, 25 novembre 1908.

54. **Sur la préparation et le titrage des préparations opothérapiques.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 novembre 1908.

1909

55. **Intoxication provoquée par la falsification d'un sirop d'ipéca.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 27 janvier 1909.

56. **Contribution à l'étude des hypnoanesthésiques** (en collaboration avec M. A. Brissemoret). — *C. R. Acad. Sc.*, 15 mars 1909.

57. **Pains de soja et de gluten pour diabétiques.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 26 mars 1909.

58. **Application d'un changement de vitesse à l'enregistreur de Marey.** — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVI, 204.

59. **A propos de l'apiol.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 juin 1909.

60. **Sur l'action pharmacodynamique du Casimiroa edulis.** -- *C. R. Soc. de Thérap.*, 23 juin 1909.

61. **Considérations sur les causes qui peuvent influencer la teneur en principes actifs des plantes médicinales.** — *Congrès international de Chimie*, Londres, 1909, et *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, 1909, 390.

62. **Recherches comparatives sur les anesthésiques locaux.** — *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, 1909, 518.

63. **Notes sur le tasi, plante galactogène de la République Argentine (Morrenia brachystephana)** (en collaboration avec M. le professeur Perrot). — *C. R. Soc. Thérap.*, 8 décembre 1909.

64. **Remarques sur les variations de composition chimique du lait de femme sous l'influence de l'ingestion de Morrenia brachystephana** (en collaboration avec M. A. Goris). — *C. R. Soc. Thérap.*, 8 décembre 1909.

65. **Sur la recherche de la choline dans le pancréas et la glande thyroïde** (en collaboration avec M. Blanchetière). — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVII, 249.

66. **Sur l'action de la choline.** — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVII, 251.

67. **Rapport sur la question de la suppression de l'apiol cristallisé du Codex** (en collaboration avec MM. Patein et Brissemoret). — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 décembre 1909.

68. **Sur l'action toxique de la saponine des graines de Sapindus Senegalensis (Jussieu).** — *Annales du Musée Colonial de Marseille*, 2e série, XII, 230, 1909.

1910

69. **La cholestérine, son rôle physiologique, son emploi en thérapeutique.** — *Bull. gén. de Thérap.*, CLIX, 13, 1910.

70. **Activité et dosage des extraits physiologiques.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 12 janvier 1910.

71. **Influence de la culture sur la teneur en alcaloïdes des Solanées.** — *C. R. Acad. Sc.*, 7 février 1910.

72. **Action pharmacodynamique de l'essence de Criste marine et de l'apiol qu'elle renferme.** — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVIII, 306.

73. **Variabilité de la toxicité et du pouvoir hémolytique des Saponines suivant leur mode de préparation** (en collaboration avec M. A. Giroux). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVIII, 304.

74. **Iode. Iodures. Iodoforme.** — *Dictionnaire de Physiologie* de Ch. Richet, IX.

75. **Sur les principes constituants des essences de Persil.** — *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, 1910, 128.

76. **Sur la détermination physiologique de la valeur des préparations galéniques de Digitale.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 février 1910.

77. **Idem** (4 *planches*). — *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, 1910, 132.

78. **Sur l'action pharmacodynamique et toxique du Myrica Gale et de l'essence qu'il renferme.** — *C. R. de Biol.*, 30 avril 1910.

79. **Sur un alcaloïde contenu dans l'Ageratum conyzoïdes et l'A. Mexicanum.** — *C. R. Soc. Thérap.*, 9 mars 1910.

80. **Variations de la teneur en Spartéine du Genêt à balais suivant l'époque de la végétation.** — *C. R. Ac. Sc.*, 25 avril 1910.

THÈSES DE DOCTORAT EN MÉDECINE

effectuées au Laboratoire de Pharmacologie et de Matière Médicale sous ma direction et avec mon concours.

1901

H. Guesdon : **Le lichen d'Islande, l'acide cétrarique, l'acide protocétrarique.** — In-8°, 64 p. Vigot, 1901.

F. Bouillat : **De l'emploi du fer et des divers métaux lourds dans le traitement des anémies.** — In-8°, 76 p. Vigot, 1901.

1902

A. Hibert : **De l'emploi des éthers salicyliques dans le traitement du rhumatisme. L'Ulmarène.** — In-8°, 76 p. K. Naud, 1902.

1903

Mouisset : **Les principes actifs des capsules surrénales. Leur emploi en thérapeutique.** — In-8°, 114 p. Bivort, 1903.

L. Duplan : **Contribution à l'étude physiologique et clinique de l'éther éthylique de l'acide para-amidobenzoïque.** — In-8°, 48 p. Joanin et Cie, 1903.

J. Laigre : **Etude physiologique du Convallaria maïalis et de ses principes actifs.** — In-8°, 68 p., 6 *planches*. J. Rousset, 1903.

J. Chauvelot : **Contribution à l'étude pharmacodynamique du sulfate de spartéine et des Genêts.** — In-8°, 62 p., 5 *planches*. Joanin et Cie, 1903.

P. Aveline : **Contribution à l'étude de l'orthoforme. De quelques accidents causés par son emploi, particulièrement en obstétrique.** — In-8°, 75 p., J. Rousset, 1903.

1904

R. Couderc : **Contribution à l'étude de la médication hypotensive et en particulier du nitrite de soude.** — In-8°, 76 p., 1 *planche*. Rousset, 1904.

A. Coustaing : **Toxicité de l'acide borique.** — In-8°, 70 p. Rousset, 1904.

Léop. Kollitsch : **Les alcaloïdes des Solanées vireuses. Etude chimique et physiologique des tropéines. La scopolamine.** — In-8°, 53 p. Rousset, 1904.

L. Ballon : **Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique des Anémones.** — In-8°, 72 p. Rousset, 1904.

L. G. Droit : **Contribution à l'étude de la nicotine et de ses composes aldéhydiques.** — In-8°, 70 p. Rousset, 1904.

1905

Aug. Gautherin : **La caféine et la théocine. Leur action élective sur le système musculaire, leurs inconvénients, leurs dangers.** — In-8°, 76 p., 16 *planches*. O. Doin, 1905.

Alb. Landrin : **De l'Iboga et de l'Ibogaïne.** — In-8°, 122 p., 17 *planches*. Rousset, 1905.

E. Parent : **Etude physiologique et clinique de la Valériane.** — In-8°, 107 p., 4 *planches*. Rousset, 1905.

M. Legras : **Contribution à l'étude chimique et physiologique des éthers du bornéol.** — In-8°, 76 p., 4 *planches*. Rousset, 1905.

Piedallu : **Contribution à l'étude de la stovaïne.** — In-8°, 98 p., 3 *planches*. Rousset, 1905.

Mlle R. Aibender : **Action antiémétique et eupeptique du citrate de soude dans l'intolérance gastrique des nourrissons. Etude clinique et action physiologique.** — In-8°, 75 p. Jouve, 1905.

1906

Y. Tschayan : **Etude physiologique et thérapeutique des dérivés organiques de l'iode.** — In-8°, 159 p., 28 *planches*. Rousset, 1906.

J. Abal : **Contribution à l'étude du Collinsonia Canadensis.** — In-8°, 63 p., 9 *planches*. Rousset, 1906.

1907

Baguenier-Désormeaux : **Contribution à l'étude de l'action physiologique de quelques éthers.** — In-8°, 88 p., 2 *planches*. Rousset, 1907.

Vayanos : **Contribution à l'étude physiologique de quelques acides aminés.** — In-8°, 90 p., 4 *planches*. Rousset, 1907.

1908

M. Bossoreil : **Contribution à l'étude des substances médicamenteuses agissant sur l'utérus. Excitants. Emménagogues. Abortifs.** — In-8°, 147 p., 8 *planches*. Rousset, 1908.

1909

M. Laden : **Étude de l'action de quelques médicaments sur le cœur isolé des mammifères.** — In-8°, 64 p., 11 *planches*. Rousset, 1908.

Vincent : **Contribution à l'étude du Casimiroa edulis.** — In-8°, 57 p. Levé, 1909.

A. Leroy : **Examen d'un droguier chinois.** — In-8°, 32 p. Index Chinois, XII p. Chacornac, 1910.



I. — PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

Principes immédiats cristallisés et non cristallisés des végétaux. — *C. R. Soc. de Thérap.*, 13 février, 20 février, 13 mars 1907 ; 12 janvier, 26 janvier 1910.

Les nombreuses recherches que nous avons exécutées sur les plantes fraîches sous l'impulsion et la direction de M. le professeur Pouchet, en dehors des résultats immédiats obtenus pour chacune d'elles, nous ont permis de mettre en lumière un certain nombre de faits qui ont contribué, dans une certaine mesure, à donner à la pharmacie galénique l'orientation qu'elle a prise dans ces dernières années.

Nous avons montré que l'activité pharmacodynamique des plantes fraîches est toujours de beaucoup supérieure à celle des plantes sèches ou des produits qu'on peut en extraire. L'activité physiologique et toxique diminue au fur et à mesure des opérations successives nécessaires pour l'isolement du produit.

Plus un corps s'éloigne de l'état primitif sous lequel il a été élaboré, plus ses propriétés pharmacodynamiques s'atténuent ; et lorsqu'il est à l'état cristallisé, il ne possède plus qu'une partie de l'activité du complexe primitif dans lequel il était engagé, sans que l'autre portion de ce complexe représente le complément de l'activité perdue.

Les principes que nous appelons actifs au sens pharmacodynamique se rencontrent, dans la plupart des cas, à l'état colloïdal dans les sucs des végétaux. Ils y forment avec l'eau du tissu un complexe en relation intime avec les albuminoïdes et les oxydases.

On peut facilement mettre en évidence dans les sucs végétaux la présence de glucosides et d'alcaloïdes à l'état colloïdal. Il suffit de les examiner à l'ultra-microscope ; on peut séparer par le transport électrique les colloïdes de signes différents ; on peut les concentrer par dialyse, etc.

La fonction biologique de ces divers corps est encore mal connue, mais il est certain qu'ils jouent un rôle dans la nutrition du végétal; pour qu'ils puissent servir aux échanges de matière, il est nécessaire qu'ils circulent à l'état colloïdal. Lorsqu'on les rencontre dans les plantes à l'état cristallisé, ils doivent être considérés comme des produits de destruction, de déchet, comme des excreta ou comme des constituants de cellules mortes non susceptibles d'évolution ultérieure.

Ces diverses notions permettent d'expliquer simplement les différences d'activité des préparations galéniques dont les opérations physico-chimiques de leur préparation modifient plus ou moins les complexes colloïdaux, les détruisent ou même déterminent la dissociation des combinaisons moléculaires dans lesquelles sont engagés les alcaloïdes et les glucosides.

J'ai montré également que la déshydratation des plantes fraîches, qu'elle soit obtenue par simple dessiccation à l'air ou par stérilisation et déshydratation au moyen de dissolvants neutres comme l'alcool, l'éther, etc., provoque toujours des modifications considérables de l'équilibre des constituants. Le contact avec un tissu végétal vivant de vapeurs d'anesthésiques provoque la dissociation des complexes colloïdaux et peut ainsi donner naissance à des réactions secondaires dues à l'action des diastases entraînées avec l'eau déplacée par l'anesthésique sur des principes fermentescibles. Cette réaction est inattendue puisque, normalement, un contact prolongé de l'anesthésique avec les diastases, les annihile. En un mot, l'eau de constitution ne peut être enlevée sans changer complètement la nature physique et chimique du complexe et, par conséquent, l'activité pharmacodynamique des principes actifs des végétaux.

Sur la préparation et le titrage des produits opothérapiques. — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 novembre 1908.

Depuis quelques années, l'opothérapie s'est considérablement développée, justifiant les prédictions de Brown-Séquard et de d'Arsonval, les promoteurs de cette méthode thérapeutique.

En raison de l'importance du mode de préparation et des dangers que peuvent faire courir au malade l'emploi de produits non stériles, la fabrication des produits opothérapiques est contrôlée par l'État, mais ce n'est pas suffisant, et ce dernier aurait dû imposer aux fabricants certaines règles dont l'observance aurait permis aux praticiens de se rendre compte de l'activité, de la valeur thérapeutique des diverses prépara-

tions opothérapiques qui leur sont fournies. Actuellement, on est obligé de demander quel a été le mode de préparation de certains produits opothérapiques pour se faire une idée approximative de leur valeur thérapeutique, ou de s'en rapporter aveuglément à la dose inscrite sur le flacon par le fabricant. De plus, les noms déposés par les divers fabricants possèdent tous une terminologie apte à faire croire qu'ils sont constitués par un principe actif isolé, de sorte qu'il est impossible de s'y reconnaître. D'autre part, on désigne sous le nom d'extraits des préparations qui ne sont nullement des extraits. Enfin, ces divers extraits vrais ou faux sont le plus souvent fort différents les uns des autres et, quoique désignés sous un nom commun, ils possèdent une activité thérapeutique et toxique très variable.

En dehors de la glande fraîche, on prescrit surtout : 1° la poudre de pulpe d'organe desséchée, désignée improprement sous le nom d'*extrait total*; 2° les extraits proprement dits, l'extraction étant faite soit avec de l'eau pure, soit à l'alcool, soit avec du sérum isotonique, soit avec de la glycérine. Ils sont désignés par Gilbert et Carnot sous le nom d'*extraits partiels*.

On a préparé également des extraits en opérant avec des solvants acides (Gilbert, HCl; Baumann, SO^4H^2) ou avec des solvants alcalins (Choay, Gilbert). Ces préparations peuvent être utiles dans certains cas particuliers, mais demandent absolument à être titrées comparativement à une préparation de pulpe sèche.

Enfin, dans ces dernières années, on a préparé des sucs de glandes, obtenus par osmolyse, qui sont assez actifs, et des extraits par digestion artificielle des glandes; les extraits pepsiques ont été préconisés surtout par Baumann, les extraits trypsiques par Catillon; mais l'activité de ces derniers est totalement différente de celle des extraits totaux.

Il serait donc utile de ne conserver que deux modes de préparations : la poudre de pulpe totale pour la voie gastrique, l'extrait avec le sérum physiologique pour la voie hypodermique et, dans certains cas, soit l'extrait glycériné, soit l'extrait alcoolique.

Il faudrait en outre que l'on pût étudier systématiquement ces différentes préparations pour chacun des organes, de façon à comparer leur activité à celle de la poudre de pulpe sèche prise comme type.

Pour cela, il faudrait pouvoir s'entendre sur le titrage des préparations opothérapiques. Un certain nombre d'entre elles, celles de pancréas, par exemple, déterminent des réactions chimiques qui peuvent servir de bases quantitatives pour la détermination de leur activité;

d'autres, comme celles des diverses glandes à sécrétion interne, déterminent des réactions physiologiques également utilisables.

J'ai pu faire, avec M. le professeur Pouchet, des recherches sur cette question, et nous avons démontré, par exemple, que les extraits glycérinés de glande thyroïde étaient peu actifs ou même parfois totalement inactifs, alors que les extraits faits avec du sérum physiologique possédaient une activité comparable à celui du suc de la glande fraîche.

Les préparations opothérapiques sont des médicaments fort actifs, quelques-unes d'entre elles sont même fort toxiques et il est indispensable de leur constituer en quelque sorte un état civil, d'établir pour elles comme pour les extraits végétaux des réactions d'identité, des caractères de contrôle et de s'entendre sur les méthodes de dosages chimiques ou physiologiques.

Dosage physiologique des préparations galéniques. — *C. R. Soc. de Thérap.*, 13 février, 26 février, 13 mars 1907 ; 26 janvier, 23 février 1910.

L'appellation dosage physiologique, si on la prend au pied de la lettre, est une très mauvaise expression ; les Allemands dénomment cette opération *Werthbestimmung* et les Anglais *standardization*, ce qui n'implique nullement l'exigence d'un résultat mathématique, qui ne pourra jamais être donné par une série d'animaux qui réagiront avec leur tempérament et leur réactivité propres. Certains auteurs, peu familiarisés avec l'expérimentation physiologique, ont été troublés par la possibilité d'écarts assez importants dans les résultats obtenus, sans réfléchir que leurs méthodes de dosage chimique ne sont, en réalité, que des extractions plus ou moins complètes et aussi défectueuses au point de vue mathématique, sinon plus, que l'essai pharmaco-dynamique qu'ils rejettent. De plus ils ont confondu cette *détermination physiologique de la valeur* de la drogue avec la recherche de sa toxicité.

Une drogue ou une préparation galénique de cette drogue sera titrée physiologiquement lorsque sera fixée la dose de cette préparation susceptible de provoquer chez un animal déterminé l'apparition et l'évolution, en un temps limité, des phénomènes caractéristiques de l'action qu'exerce cette préparation sur l'espèce animale choisie. Suivant l'origine ou la nature de la préparation, l'espèce animale et les appareils dont on examinera le fonctionnement peuvent varier comme varient pour chaque drogue le procédé de dosage chimique et la nature des réactifs employés.

Il est impossible, sauf quelque rares exceptions, de titrer physiologiquement une préparation galénique par rapport à l'un des principes définis qu'on peut en extraire : ce titrage ne peut être qu'un essai de pharmacodynamie comparée.

Dans bien des cas, lorsque le dosage chimique d'une préparation galénique n'est pas possible ou lorsque son action pharmacodynamique n'est plus celle du principe défini qui en a été extrait (préparations d'ergot de seigle, de valériane, de chanvre indien, de digitale, de muguet, de strophantus, de scille, d'anémone, etc.), le titrage physiologique pourra seul renseigner sur la valeur de la préparation galénique.

Lorsque le titrage chimique est possible, le titrage physiologique en sera le complément indispensable, car si l'action physiologique du médicament est souvent de même sens que celle d'un principe défini, elle n'est jamais de même grandeur ; or, seul le titrage physiologique peut donner la mesure de cette grandeur.

Dans des cas simples, comme par exemple pour l'ergot de seigle, pour les préparations de glande thyroïde (Thèse Tschayan), l'étude d'un seul appareil, d'un seul symptôme, tension sanguine, peut suffire; pour d'autres, le problème est plus complexe et l'on est obligé, comme pour la digitale, de recourir à l'emploi de plusieurs espèces animales et d'examiner différentes fonctions.

Ces études m'ont conduit à proposer des méthodes de détermination de la valeur des préparations de digitale et de chanvre indien.

Sur la détermination physiologique de la valeur des préparations galéniques de Digitale. — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 février 1900.

Actuellement, en Allemagne, les feuilles de digitale sont assez souvent vendues sur titre, mais ce titre ne correspond pas, comme on pourrait le croire, à une teneur déterminée en digitaline cristallisée (en digitoxine, pour parler comme les Allemands), mais à une activité physiologique V déterminée expérimentalement.

Cette valeur V est déterminée de la façon suivante, d'après Focke, qui a développé sa méthode dans deux longs mémoires publiés dans les *Archiv der Pharmazie*, 1903, et dans une série ultérieure d'articles dans divers journaux médicaux.

Il injecte dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une série de grenouilles rousses (*Rana temporaria*) une infusion au 1/10 de feuilles de

digitale en quantité telle que l'arrêt systolique du cœur survient entre sept et vingt minutes. V est donné par la formule suivante :

$$V = \frac{p}{d.\ t.}$$

p étant le poids en grammes de la grenouille, t le nombre de minutes s'écoulant entre l'injection et l'arrêt systolique du cœur, d la dose en centimètres cubes d'infusion injectée.

Focke estime qu'une bonne feuille de digitale doit donner une valeur voisine de 5.

Focke indique un certain nombre de précautions à prendre pour éviter les causes d'erreurs; en particulier, il spécifie que l'on ne doit utiliser que les expériences dans lesquelles les grenouilles présentent l'arrêt systolique entre sept et vingt minutes après l'injection, prétendant ainsi éviter les causes d'irrégularités provenant de l'animal.

Cette méthode est fort critiquable et de nature à discréditer les essais physiologiques des médicaments que nous ne pouvons titrer chimiquement.

La grenouille réagit vis-à-vis de la digitaline lentement et irrégulièrement. Comme l'a énoncé depuis longtemps le professeur Pouchet : « La lenteur dans la façon dont les phénomènes toxiques se développent, la brusque apparition des accidents mortels lorsque la dose est suffisante font des animaux à sang froid de mauvais sujets d'expérimentation. »

Dans la méthode de Focke, le facteur temps joue un rôle beaucoup trop important. C'est ainsi que, si l'on injecte à trois grenouilles du même poids une même dose d'infusion de digitale et que celles-ci présentent, comme c'est le plus souvent le cas, un arrêt cardiaque au bout d'un temps variable, on obtient des différences de plus de 1/3 d'unité V par minute de retard d'arrêt du cœur.

Non seulement cette méthode est incapable de nous donner des résultats précis sur la valeur de la digitale, mais elle nous donne des résultats faux. Moschkowitsch avait déjà constaté que des digitales, peu riches en digitaline, arrêtaient parfois plus rapidement le cœur des grenouilles que d'autres beaucoup plus riches.

Du reste, dans son deuxième mémoire, Focke lui-même (*A. d. P.*, 1903, 669) ne peut déterminer de rapports précis entre la valeur V qu'il fournit comme indication de l'activité physiologique de la digitale et la teneur de cette digitale en digitaline. Une digitale renfermant

0 gr. 09 de digitaline °/₀ pourra, d'après ses chiffres, être trouvée anssi active qu'une autre qui renfermera 0 gr. 585 de digitaline °/₀ de feuilles.

Quoique l'activité toxique d'une préparation galénique de feuilles de digitale soit trois à cinq fois supérieure à celle de la digitaline cristallisée qu'elle renferme, c'est cependant ce glucoside qui lui confère sa modalité thérapeutique et toxique, et en définitive l'augmentation de l'activité et de la toxicité n'est due qu'à son association à la digitaléine et à la digitonine qui possèdent, surtout la première, des propriétés cardio-toniques se rapprochant beaucoup de celles de la digitaline chloroformique plus active.

En résumé, je condamne totalement la méthode de Focke dans ce qu'elle possède de mathématique, et ne puis admettre qu'une action toxique, en fonction de la dose injectée, du poids de l'animal et du temps qu'il met à mourir, puisse nous donner, par équation, un chiffre représentant la valeur pharmacodynamique d'une drogue.

Les expériences que nous avons faites permettent simplement de conclure que 0 gr. 03 de feuilles de bonne digitale doivent produire l'arrêt systolique du cœur de grenouille en moins de trois heures, ce qui concorde avec les résultats obtenus par Wiki.

Ayant reconnu la lenteur et l'irrégularité de l'absorption et de l'action de la digitaline chez les grenouilles, on a recherché si d'autres animaux ne pouvaient donner des résultats meilleurs pour l'essai des préparations galéniques de digitale.

F.-D. Reid (*American Journal of Pharmacy*, 1909) a utilisé le cobaye. Chez cet animal, l'injection sous-cutanée d'une préparation de digitale à dose toxique détermine, comme nous avons pu le vérifier, au bout de quinze à vingt minutes, des phénomènes d'excitation et d'anxiété, des tremblements; la respiration est haletante, les pattes antérieures et le cou sont tendus; il a beaucoup de peine à respirer. En même temps, on voit se produire de petites secousses qui, débutant par la tête et les pattes antérieures, se propagent ensuite à tout le corps. Les convulsions augmentent rapidement en nombre et en intensité, l'animal est pris de véritables convulsions et meurt généralement au cours d'une de ces crises convulsives, mais il peut également mourir brusquement pendant une période d'accalmie.

Si la dose injectée n'est pas mortelle, l'animal ne présente pas autre chose qu'un peu d'affaiblissement général et un ralentissement initial du cœur. Un cobaye qui n'est pas mort au bout de deux heures survit.

La dose toxique chez le cobaye est assez constante d'un animal à

un autre, et une bonne teinture de digitale doit tuer en deux heures un cobaye de 240 grammes à la suite de l'injection de 1 cm³. Avec les diverses préparations galéniques, la toxicité est en rapport assez étroit avec leur teneur en digitaline.

L'infusion de 1 gramme à 1 gr. 10 de feuilles de digitale, soit environ 0 gr. 0009 de digitaline contenue dans une préparation galénique, doit donc déterminer la mort de 1 K° de cobaye en moins de deux heures.

En ce qui concerne la digitaline pure, les recherches consciencieuses de Scofone ont montré que chez ces animaux la dose toxique, dans les mêmes conditions, était de 0 gr. 005 par K°, ce qui concorde avec ce que nous savons de la toxicité quatre à cinq fois plus forte des préparations galéniques de digitale comparativement à leur teneur en digitaline.

L'expérimentation sur le cobaye est donc susceptible de fournir des indications précieuses sur la valeur pharmacodynamique de ces préparations.

Nous avons également essayé de nous rendre compte si, en employant le cœur du lapin isolé en circulation artificielle avec l'appareil de Pachon, nous pouvions arriver à saisir des différences soit dans l'action, soit dans le temps. L'action pharmacodynamique de la digitaline se montre très nettement avec ses phases successives d'augmentation d'énergie, puis d'accélération, enfin d'irrégularités avec pauses et contractures demi-tétaniques, mais il est difficile de percevoir des différences sensibles d'activité, étant données les dilutions qu'il faut employer. Avec 10 cm³ par litre de sérum d'un extrait fluide de plante fraîche titrant 0 gr. 374 de digitaline par litre, nous avons pu obtenir un tracé comparable à celui obtenu avec 1 milligramme de digitaline également en solution dans 1 litre de sérum de Locke; mais nous avons noté ces phénomènes presque aussi intenses quoique un peu moins rapides avec 1 cm³ 5 de ce même extrait, c'est-à-dire avec une dose contenant 0 gr. 00055 de digitaline. En conséquence, cette méthode pourra rendre de grands services pour la détermination qualitative des toni-cardiaques, mais elle sera difficile et délicate à manier pour l'appréciation quantitative que seul un pharmacologue entraîné pourra percevoir.

La détermination de la valeur d'une digitale ne peut être faite en se servant d'un seul animal. Il faut opérer non seulement sur des grenouilles, mais aussi sur des cobayes, des lapins, des chiens, et ne conclure que d'après l'ensemble de ces données diverses.

Recherches pharmacologiques sur les préparations galéniques de Chanvre indien, détermination de leur valeur par la méthode physiologique. — *C. R. Soc. Thérap.*, 17 décembre 1907.

Les préparations de chanvre indien sont relativement peu employées par les thérapeutes en raison de la variabilité de l'intensité de leur action pharmacodynamique.

Les travaux de Wood, Spivey, Easterfield, de Marshall et enfin ceux de Fraenkel ont démontré que l'activité pharmacodynamique du chanvre indien était surtout due au cannabinol qu'il contient.

Le cannabinol s'obtient en partant de l'extrait alcoolique de chanvre indien traité par l'éther de pétrole, qui laisse par évaporation un résidu pâteux qui est soumis à la distillation dans le vide sous pression de 20 à 60 mm. On recueille d'abord un terpène et un sesquiterpène, puis le cannabinol qui distille entre 265° et 280° sous pression de 40 mm. de mercure.

Il est donc fort difficile, en raison de l'outillage spécial, de titrer chimiquement les préparations de chanvre indien. La teneur normale de l'extrait de chanvre indien en cannabinol n'est pas fixée, du reste, le terpène et le sesquiterpène ne sont pas négligeables.

Marshall, qui opérait sur des produits d'origine, indique des teneurs variables. Dans un lot de charas il trouva 33 °/₀ de cannabinol, dans un second 15 °/₀ et dans un troisième 10 °/₀ seulement.

J'ai pu retirer d'un extrait commercial anglais, garanti d'origine, 18,3 °/₀ de cannabinol.

Par contre, j'ai eu entre les mains un extrait alcoolique, provenant du traitement d'un chanvre indien de provenance de Zanzibar, qui ne titrait que 8 °/₀ de cannabinol.

D'après nos renseignements et recherches, un bon chanvre indien donne par kilogramme environ 90 gr. d'extrait alcoolique contenant 18 à 20 °/₀ de cannabinol.

Étant donnée la difficulté du dosage du cannabinol, nous avons recherché si l'expérimentation physiologique pouvait permettre d'apprécier la valeur d'une préparation galénique de chanvre indien. Les animaux à sang froid, les herbivores, les rongeurs réagissent mal. Seul, le chien réagit très bien sous l'influence du chanvre indien et il présente, avec des doses non toxiques, une série de phénomènes particuliers dont l'apparition, dans une période de temps déterminé, peut nous servir pour l'évaluation de la valeur de la drogue.

L'ingestion de faibles doses de cannabinol (0 gr. 02, 0 gr. 03 par kgr.) détermine toujours, au bout d'une heure et demie à deux heures, les symptômes suivants :

L'animal présente d'abord de l'inquiétude, de l'agitation, il se promène sans but, puis se couche, bâille, se relève et se met de nouveau à marcher. La pupille est alors dilatée d'ordinaire au maximum. Il présente de la titubation, il oscille régulièrement en marchant, parfois même il tombe, mais se relève de suite.

A cette période, l'animal prend un aspect caractéristique, sa tête tombe en avant et en bas, il a de la peine à la soutenir ; en même temps, tout son corps à l'état de station se balance lentement de droite à gauche et l'animal est sans cesse à faire des efforts pour se maintenir en équilibre. Les pattes sont d'ordinaire à demi fléchies ; cette flexion est tantôt prédominante dans les membres antérieurs, tantôt dans les membres postérieurs. L'animal reste dans cette position chancelante, la tête inclinée, regardant fixement, puis, au bout d'un certain temps, il se couche et somnole.

En cet état, il répond mal aux appels et aux excitations et sa sensibilité est fortement émoussée. Lorsque, sous l'influence d'une excitation violente, on force l'animal à marcher, ses pattes quittent terre alternativement avec difficulté et se posent avec précaution et maladresse sur le sol ; souvent elles s'entrecroisent et l'animal chancelle ou tombe.

Cet état particulier, caractéristique, se prolonge pendant deux à quatre heures suivant les animaux ; au bout de ce temps, l'animal revient à l'état normal, retrouve sa motilité et assez souvent passe par une phase d'exubérance et d'alacrité musculaire pendant laquelle il jappe et joue ; puis, au bout de quelque temps, il se couche en rond et sommeille.

Sous l'influence de doses plus fortes et toxiques (0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilogramme), on observe les mêmes phénomènes, mais plus rapides, plus intenses, plus prolongés ; les troubles ataxiques sont tellement violents que la marche est rapidement empêchée et que les animaux se couchent de suite et tombent dans un état de prostration profonde dont ils ne sont tirés que par des efforts de vomissements répétés.

La mort se produit le plus souvent, avec des doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 de cannabinol par kilogramme d'animal, par paralysie bulbaire, dans le coma, avec abaissement considérable de la température centrale (3° et 4°).

Avec l'extrait alcoolique fabriqué avec le chanvre indien de Zanzibar, il a fallu administrer à un chien de 12 kgr., barbet croisé, intelligent, une dose de 3 gr. pour voir se produire les phénomènes d'incoordination motrice et la symptomatologie caractéristique que nous venons de décrire. Avec des doses moindres, l'animal ne manifestait aucun trouble marqué.

Avec un extrait anglais contenant 18,3 °/₀ de cannabinol, une dose de 1 gr. déterminait déjà les accidents typiques.

Ces résultats sont assez concordants avec la teneur respective de ces extraits en cannabinol et correspondent à des doses de 0 gr. 02 de cannabinol par K° d'animal. Ces chiffres sont fort voisins de ceux de Schroff, Fronmüller, Marshall, Fraenkel, et un bon extrait officinal de chanvre indien doit, administré à un chien par voie gastrique à la dose de 0 gr. 10 par K°, déterminer, au bout d'une heure et demie à deux heures et demie, suivant la rapidité de l'absorption, la série des phénomènes moteurs et sensitifs que nous venons de décrire.

Si l'on est obligé d'augmenter les doses pour obtenir ce tableau symptomatique, c'est que la drogue renferme une quantité de cannabinol inférieure à 18 ou 20 °/₀ et il faut relever son titre en traitant une partie de l'extrait par l'éther de pétrole et en mélangeant le produit de l'évaporation de cet éther de pétrole au reste de l'extrait en proportions telles qu'on puisse arriver à déterminer, avec la dose indiquée, l'ensemble des phénomènes physiologiques cherchés.

Considérations sur les causes qui peuvent influencer la teneur en principes actifs des plantes médicinales. *Congrès International de Chimie de Londres*, 1909. — *Bull. des Sc. pharmac.*, juillet 1909, XVI.

Depuis quelques années, j'ai pu examiner dans de bonnes conditions un grand nombre de lots de plantes fraîches, soit recueillies dans leurs stations naturelles, soit cultivées industriellement, et de cette étude j'ai pu déduire un certain nombre de résultats susceptibles d'utilisation pratique ou intéressant la pharmacologie.

En général, à condition que la constitution chimique du terrain s'y prête, on peut, par la culture, obtenir des produits égaux ou supérieurs comme teneur en principes actifs et comme activité thérapeutique à ceux récoltés dans les stations naturelles. En ce qui concerne les plantes sauvages, la teneur est variable suivant les stations, mais des stations différentes peuvent fournir des lots comparables; c'est ainsi que l'année

dernière nous avons eu des Digitales de Bretagne (Pontorson) aussi actives que les meilleurs lots des Vosges.

Les variations de teneur en produits actifs de plantes récoltées d'une année à l'autre, dans les mêmes lieux, sont dues surtout aux variations des conditions atmosphériques et se font sentir aussi bien sur les plantes sauvages que sur les plantes cultivées; il y a pour elles comme pour les autres plantes de bonnes et de mauvaises années; en conséquence, les recherches doivent se poursuivre pendant plusieurs années consécutives pour permettre de donner des conclusions; c'est pour cette raison que nous n'avons que peu publié sur ce sujet.

La constitution chimique du terrain, l'exposition et le climat constituent un ensemble de facteurs complexes, très importants à considérer, et qui devront être précisés soigneusement.

Dans une même année, on peut trouver des lots provenant de contrées très différentes et fort éloignées possédant la même valeur, et d'autres, au contraire, de provenance voisine et cependant très différents.

L'époque de la récolte est fixée par des traditions anciennes, en partie confirmées par l'expérimentation; il ne faut attacher qu'une importance secondaire à cette époque; la teneur en principes actifs est surtout fonction de la vitalité, de la manière dont s'est effectuée la croissance de la plante sous l'influence de l'état atmosphérique, et l'époque de la localisation de ces principes peut être modifiée dans un certain nombre de cas.

C'est ainsi que d'ordinaire les feuilles de Belladone récoltées avant la floraison sont plus riches en principes actifs que celles récoltées en septembre, à la seconde coupe; le contraire s'est produit en 1908, et j'attribue ce fait en grande partie aux pluies persistantes et à la température inférieure à la normale du printemps.

J'attache une importance particulière à l'état atmosphérique pendant la récolte et la dessiccation des plantes fraîches; lorsque le temps est humide et la dessiccation lente, il y a, surtout pour la Digitale, perte en principes actifs par dédoublement. Il faut également éviter la trop grande chaleur et l'action directe des rayons solaires.

L'analyse des plantes doit être faite immédiatement après la dessiccation; par la conservation, il se produit, plus ou moins rapidement, suivant les espèces, une modification et parfois une perte des principes actifs. L'échauffement de la drogue incomplètement desséchée ou humidifiée à nouveau est particulièrement nuisible pour la Digitale, la Coca, etc.

En ce qui concerne les modifications apportées aux plantes par la culture, j'ai étudié pour quelques-unes, et en particulier pour les Solanées, l'influence des amendements azotés, phosphatés, potassiques.

Dans une telle étude, il faut faire état non seulement de la teneur de la drogue sèche en principes actifs, mais également du rendement de cette drogue à l'hectare, et opérer de la même façon que les agriculteurs lorsqu'ils étudient l'influence des engrais sur les céréales. De même qu'on est arrivé à produire pour la brasserie, par une culture particulière, des orges peu riches en azote, de même on peut, en modifiant le terrain par des engrais appropriés, obtenir une augmentation de teneur en alcaloïdes dans certaines espèces.

J'ai également constaté des différences de teneur en principes actifs sous l'influence de la taille et à la suite de quelques maladies parasitaires. En général, la piqûre des feuilles par les insectes détermine un accroissement de la teneur en alcaloïdes; j'ai pu vérifier le fait, en particulier, pour la Belladone.

Au point de vue de la détermination de la valeur médicinale d'une drogue, il est absolument nécessaire de bien préciser la question.

Pour l'industriel, cette valeur est représentée par la quantité de principe actif médicinal usuel qu'il peut en retirer. Pour le thérapeute, cette valeur est représentée par l'activité pharmacodynamique de la drogue utilisée sous l'une de ses formes galéniques, et cette activité est le résultat de l'action de l'ensemble de ses différents constituants physiologiquement actifs.

En conséquence, pour l'industriel, le titrage chimique suffit; pour le thérapeute, il faut adopter le titrage physiologique, tout au moins pour un certain nombre de médicaments.

Pour opérer le titrage chimique, il existe un certain nombre de méthodes, fournissant des résultats précis; il suffira de s'entendre très exactement sur une méthode à employer pour chaque drogue; il est bon de se rappeler qu'aucune méthode n'est parfaite et que le dosage d'un alcaloïde n'est qu'une extraction plus ou moins totale de ce corps. J'emploie toujours des méthodes gravimétriques, les méthodes titrimétriques avec virage présentant uue incertitude plus grande en raison du coefficient personnel de l'expérimentateur.

La question du dosage physiologique est beaucoup plus complexe et encore discutée. Pour moi, ce dosage physiologique ne doit pas seulement consister, comme le proposent quelques auteurs, dans l'évaluation brutale de la toxicité du produit sur un animal déterminé ou sur

un groupe d animaux, mais surtout dans l'étude de l'évolution, dans un temps déterminé, d'une modification fonctionnelle provoquée par l'injection d'une certaine quantité d'une préparation déterminée de la drogue.

Influence de la culture sur la teneur en alcaloïdes de quelques Solanées. — *C. R. Ac. Sc.*, 7 fév. 1910.

La plupart des pharmacologues admettent que les plantes médicinales recueillies sur leurs stations naturelles sont plus riches en principes actifs, et par conséquent plus actives, que les plantes cultivées industriellement. Ce fait peut être exact, dans la pratique, à l'heure actuelle, mais cette diminution d'activité provient uniquement de ce que souvent ces plantes sont cultivées sur un sol qui ne leur convient pas et dans des conditions défavorables.

Les recherches que nous poursuivons depuis quelques années nous ont montré qu'au contraire, sous l'influence d'une culture rationnelle, avec l'emploi d'engrais appropriés pour chaque espèce de plantes, on obtient des drogues possédant une teneur en principes actifs qui leur confère une activité thérapeutique au moins égale à celle des plantes sauvages.

Les Solanées utilisées en médecine proviennent presque toujours de plantes cultivées. Aussi bien en France qu'à l'étranger, les quantités recueillies à l'état sauvage tendent à diminuer de plus en plus et sont beaucoup trop faibles pour suffire aux demandes toujours croissantes.

La Belladone de culture, d'après les différents travaux, est toujours moins active que la Belladone sauvage. Le fait, signalé encore dernièrement par Forrester et par Warin, est exact.

Ce sont surtout les Belladones que nous recevons d'Italie qui présentent une faible teneur en alcaloïdes (0,107-0,187 °/₀; même 0,058 °/₀, Warin).

Les lots de Belladone, qui nous arrivent d'Autriche, sont d'ordinaire plus riches (0,251-0,372 °/₀). Les Belladones françaises de culture ont encore une teneur plus forte en alcaloïdes, elles titrent en moyenne 0,300-0,450 °/₀, mais notre production est insuffisante et nous sommes obligés de recourir à l'étranger pour plus de la moitié de notre consommation.

En exécution de la mission qu'a bien voulu me confier M. le Ministre de l'Agriculture, j'ai étudié systématiquement la culture des Solanées

vireuses et en particulier de la Belladone, pour essayer de l'améliorer, afin d'obtenir un produit aussi actif que la drogue récoltée à l'état sauvage.

Grâce à l'obligeance de M. Fouché, à Houdan, j'ai pu faire ces essais sur des champs entiers, et les résultats obtenus ont l'avantage de pouvoir être considérés comme industriels.

Les champs de Belladone utilisés contiennent environ 50.000 pieds à l'hectare; la récolte totale est en moyenne de 15.000 K° de feuilles fraîches qui perdent à la dessiccation 80 à 90 °/₀ de leur poids. Les feuilles de printemps sont beaucoup plus aqueuses que celles de l'été ou de l'automne; c'est pour cette raison que la teneur en alcaloïdes des feuilles de la première coupe est un peu plus considérable que celle des feuilles de la seconde.

Etant donnée la fragilité de la Belladone, il ne nous a pas été possible de faire état de l'âge des plants; dans les champs, on est obligé de renouveler constamment les plants de Belladone détruits par les vers blancs et les intempéries. D'après les essais faits en jardin, seuls les plants de première année sont un peu moins riches en alcaloïdes que les autres.

Les terrains sur lesquels nous avons opéré sont assez perméables, plutôt riches en chaux (3,22 à 4,80 °/₀), de richesse moyenne en acide phosphorique (0,07 °/₀); les plantes reçoivent une quantité d'azote totale largement suffisante (0,12 à 0,15 °/₀).

Nous avons, en 1909, expérimenté sur ces terres l'influence des divers engrais sur la teneur en alcaloïdes des feuilles de la Belladone, déjà guidé par des essais faits antérieurement et dont les résultats avaient été incertains. Nous avons obtenu les résultats suivants :

		ALCALOÏDES TOTAUX pour 100 gr. de feuilles sèches.
		gr.
Champs témoins : Travail et fumure habituelles		0,320 0,336
Champs avec addition d'acide phosphorique et de potasse		0,480 0,490
Jardin ; essais avec addition d'engrais azotés, sans addition d'acide phosphorique ni de potasse.	Plants de 2 ans	0,616
	Plants jeunes	0,406
Champs avec addition d'engrais azotés.	Champ Mallet (terre forte)	0,676
	Champtier des Vignes (terre plus caillouteuse)	0,680
	Tenant du séchoir (addition de fumier et nitrate)	0,756

Ces diverses récoltes vendues pour la fabrication de préparations galéniques ont donné, d'après le rendement et le titrage de ces préparations, 0 gr. 5104 d'alcaloïdes totaux pour 100 parties de feuilles sèches (Boulanger-Dausse).

Ces quelques chiffres montrent que l'addition d'engrais phosphatiques et potassiques ne paraît pas influencer bien sensiblement la belladone, mais que, par contre, la teneur en alcaloïdes de ses feuilles est considérablement augmentée par l'addition d'engrais azotés. Il semble qu'il y ait intérêt à employer à la fois les nitrates et le fumier, c'est-à-dire à fournir de l'azote utilisable immédiatement et aussi à échéance plus éloignée.

La culture de l'*Hyoscyamus niger* et du *Datura Stramonium* (variété à capsule sans épines) nous a donné des résultats comparatifs.

Nous avons pu obtenir un lot d'*Hyoscyamus niger* titrant 0 gr. 286 d'alcaloïdes totaux pour 100 de feuilles sèches, alors que la moyenne est de 0 gr. 070-0 gr. 180, et un lot de feuilles de *Datura* titrant 0 gr. 200 d'alcaloïdes totaux pour 100 de feuilles sèches au lieu de 0 gr. 100-0 gr. 125.

Chaque essai a porté sur 50 gr. de feuilles concassées (tamis 12, laiton) qui ont été épuisés par de l'alcool bouillant acétique (1 °/₀ d'acide en volume) jusqu'à disparition de la coloration de l'alcool. Les liqueurs alcooliques évaporées dans le vide jusqu'à disparition complète de l'alcool donnent un résidu qui est repris par 150 cm³ d'eau bouillante. On refroidit et l'on filtre. Le liquide jaunâtre est saturé par CO^3K^2 et épuisé à l'éther; l'éther est séché par filtration sur du sel Solvay et distillé, le résidu pesé après dessiccation dans le vide à 40°C. jusqu'à poids constant. Ce résidu encore impur est dissous dans SO^4H^2 demi-normal et titré ensuite avec le réactif de Mayer. Ce sont ces derniers chiffres que nous avons utilisés, ils sont en moyenne 3 à 4 °/₀ plus faibles que le poids des alcaloïdes totaux que l'éther laisse comme résidu.

Variation de la teneur en Spartéine du genêt à balaie suivant l'époque de la végétation. — *C. R. Ac. Sc.*, 25 avril 1910.

Ayant eu l'occasion de constater des différences considérables de teneur en spartéine de genêts à balais de même provenance, nous avons cherché à nous rendre compte des facteurs qui étaient susceptibles d'amener ces variations et nous sommes arrivés à attribuer une influence prédominante à l'époque de la récolte des genêts.

Nos expériences ont porté sur des genêts récoltés en Seine-et-Oise de mois en mois. Chaque expérience a porté sur 10 K° de plante sèche. Nous avons pratiqué l'extraction telle qu'elle s'opère dans l'industrie, et les chiffres ci-dessous sont ceux du sulfate de spartéine cristallisé (Codex) obtenu par kilogramme.

Janvier	4 gr. 02	Juillet.	3 gr. »
Février	4 gr. 15	Août	2 gr. 22
Mars	6 gr. 80	Septembre	3 gr. 58
Avril	3 gr. 25	Octobre.	4 gr. 07
Mai.	4 gr. 32	Novembre.	4 gr. 75
Juin	3 gr. 27	Décembre.	4 gr. 07

On peut conclure de cette série de dosages que la spartéine se produit rapidement pendant la première période de la végétation et qu'elle diminue brusquement au moment de la floraison et de la formation du fruit. Elle n'est qu'en partie utilisée et se localise dans le fruit qui, à maturité, renferme jusqu'à 11 gr. de spartéine par kilogramme. A l'automne se fait une seconde accumulation, mais beaucoup moins importante qu'au printemps.

Note sur un Aconit. — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 octobre 1905.

La racine d'Aconit napel du commerce renferme d'ordinaire de 3 à 7 grammes d'alcaloïdes totaux. J'ai eu l'occasion d'examiner un lot de racines provenant de l'Amérique du Nord (limite du Canada et des États-Unis); j'ai pu en retirer par kilogramme 3 gr. 78 d'aconitine cristallisée et 5 gr. 80 d'une aconitine amorphe présentant le point de fusion 204°5 et une déviation polarimétrique $\alpha_D = + 22°7$ voisine de celle de la japaconitine $\alpha_D = + 23°6$.

L'extrait préparé par la méthode du Codex renfermait 50 milligr. d'alcaloïdes par gramme au lieu de 25 milligr.

Dernièrement, Evans sons Lescher a signalé dans un lot de racines d'aconit provenant d'Angleterre 12 gr. 6 d'alcaloïdes totaux solubles dans le mélange éther chloroforme par kilogramme.

Il est donc indispensable de vérifier exactement le titre en alcaloïdes des drogues avant de les faire servir à des préparations galéniques.



II. — PHARMACOLOGIE SPÉCIALE

I. — ÉTUDES SUR LES PLANTES FRAICHES

Étude pharmacologique et pharmacodynamique de la valériane (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 13 janvier 1904 (3 *planches*).

Action physiologique du suc de valériane sur le cœur et la circulation (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 24 décembre 1904.

Action pharmacodynamique d'un alcaloïde et d'un glucoside retiré de la racine de valériane fraîche. — *C. R. Acad. Sc.*, 8 mai 1907.

Même sujet (5 *planches*). — *Bull. gén. de Thérap.*, 1906, 1, 815.

Etude physiologique et clinique de la valériane. *In Thèse* E. Parent. — In-8°, 107 p., 4 *planches*. Rousset, 1905.

Pendant plusieurs années, nous avons poursuivi, avec M. le Prof. Pouchet, l'étude de l'action pharmacodynamique de la racine de valériane fraîche, et nous avons montré la différence énorme qui existe entre l'activité physiologique des préparations de valériane fraîche et sèche et par quel mécanisme se fait cette diminution d'activité.

Dans une série de communications, nous avons prouvé que le suc frais de valériane possédait une action antispasmodique et dépressive sur le système nerveux central et que cette préparation était douée de propriétés analgésiques assez intenses; nous avons insisté également sur son action sédative cardiaque, action qui a été depuis confirmée par Kionka, qui a repris notre travail dans tous ses détails, nos résultats étant en désaccord complet avec ce que l'on admettait alors.

Nous avions été tenté d'attribuer l'action pharmacodynamique de

cette drogue fraîche à la présence de l'essence de valériane, composé complexe duquel on avait pu isoler différents éthers (voir p. 103) du bornéol, mais l'étude des propriétés de ces divers éthers nous avait démontré que, si ces corps étaient, en effet, susceptibles de jouer un certain rôle dans la production des résultats thérapeutiques observés, ils ne pouvaient rendre compte de l'action sédative et analgésique, ni des propriétés sédatives cardio-vasculaires du suc frais, et, nous avions été obligés de conclure à la présence, dans cette plante, de principes actifs encore inconnus, soit doués de propriétés pharmacodynamiques énergiques, soit capables d'exalter le pouvoir physiologique des éthers du bornéol.

Nous avions également pensé, pour expliquer la différence d'action entre la plante fraîche et la planche sèche, à faire intervenir pendant la dessiccation la décomposition de ces éthers-sels avec mise en liberté, d'une part, du bornéol, et, d'autre part, des divers acides organiques, acide valérianique en particulier, et nous avions montré que le bornéol possédait une puissance d'action beaucoup moins énergique que celle de ses éthers, et que, d'autre part, l'acide valérianique et ses sels, loin d'exercer une action sédative sur le système nerveux central, possédait au contraire, comme du reste tous les acides de cette série, une légère action stimulante corroborant celle du bornéol.

J'ai donc recherché systématiquement dans la racine fraîche de valériane, pour vérifier notre hypothèse, les principes actifs susceptibles de déterminer les effets physiologiques et thérapeutiques obtenus par l'emploi du suc frais, si différents de ceux provoqués par l'ingestion de l'essence, des éthers du bornéol, des valérianates ou des préparations galéniques fabriquées avec la racine sèche.

En opérant sur 250 K° de racine de valériane, à l'automne 1906, et en guidant notre traitement par des expériences physiologiques pratiquées après chaque opération, nous nous sommes rendu compte de la complexité de la constitution chimique de cette plante et nous avons pu reconnaître, à côté de l'essence, l'existence d'un alcaloïde, d'un glucoside et d'une matière résineuse actifs au point de vue physiologique et dont l'action pharmacodynamique propre intervenait pour la production des effets obtenus à la suite de l'emploi du suc frais de racine de valériane.

Cet alcaloïde et surtout ce glucoside sont très altérables et disparaissent, en partie, lors de la dessiccation de la plante et pendant la fabrication de la plupart des préparations galéniques. Ce fait, joint à la

dissociation des éthers du bornéol, signalée plus haut, permet d'expliquer la différence d'activité reconnue entre les préparations de racines fraîches et celles de racines sèches.

La présence d'un alcaloïde dans la racine de valériane avait déjà été signalée en 1891 par Worlizewski, mais les renseignements donnés par cet auteur sont tellement vagues qu'il nous a été impossible d'identifier le corps obtenu par lui et celui que nous avons extrait. Il n'indique ni constantes physiques ni réaction propre.

Le glucoside a été signalé par Hérissey dans sa thèse, mais cet auteur n'a pas isolé le corps et s'est contenté, en employant la méthode de M. le Pr Bourquelot pour la recherche des glucosides dans les plantes, de rechercher la déviation polarimétrique du suc de valériane, avant et après action de l'émulsine. Ces deux principes actifs, du reste, n'existent dans la racine qu'en faible quantité, et c'est grâce à leur activité pharmacodynamique propre que nous avons pu les mettre en évidence, puis les extraire.

Etant donnée la volatilité de l'alcaloïde, il faut, pour l'extraire, opérer avec précautions sur la racine fraîche et éviter l'action prolongée de la chaleur et toutes les actions oxydantes qui déterminent la production de produits résineux. La racine fraîche entière est plongée pendant 10 à 15 minutes dans de l'alcool à 80° maintenu à l'ébullition, pour tuer l'oxydase très active qu'elle contient, puis pulpée et épuisée à chaud par le même alcool en présence de carbonate de chaux. On distille ensuite cet alcool dans le vide, à basse température, jusqu'à consistance sirupeuse. Cette masse est alors reprise par de l'alcool à 98° qui laisse comme résidu une assez forte quantité de matière résineuse. L'alcool est distillé dans les mêmes conditions, toujours en présence du carbonate de chaux; on obtient un sirop brunâtre doué d'une odeur piquante et poivrée qu'on épuise à froid, après alcalinisation par de l'éther ou par de la benzine. L'éther distillé laisse comme résidu un liquide sirupeux constitué par un mélange d'une base soluble dans l'eau et d'une petite quantité d'essence insoluble dans ce liquide. On épuise par de l'acide chlorhydrique dilué, on filtre et l'on fait évaporer le liquide dans le vide où il cristallise. Étant donnée la petite quantité d'alcaloïde contenue dans la plante (0 gr. 15 par kilogramme), nous n'avons encore pu l'identifier complètement au point de vue chimique.

Le glucoside est extrait de la façon suivante : l'oxydase est d'abord tuée, comme précédemment, avec l'alcool bouillant, puis la racine est

pulpée et épuisée à chaud par de l'alcool additionné de bicarbonate de soude. On distille l'alcool dans le vide à basse température jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend par l'eau et l'on précipite exactement par une solution de tannin en évitant d'en mettre un excès. Le précipité, recueilli sur filtre et lavé, est ensuite trituré avec de l'hydrate de zinc récemment préparé et chimiquement pur, puis épuisé par l'alcool à 60°. Cet alcool distillé laisse comme résidu un sirop qui, mis à évaporer dans le vide, à l'abri de la lumière, n'a pu encore cristalliser. Ce glucoside donne, par dédoublement chaud en présence des acides minéraux dilués, naissance, comme l'a montré Hérissey, à un sucre droit, mais fournit également une substance susceptible de cristalliser, que nous nous proposons d'étudier ultérieurement au point de vue chimique.

L'action pharmacodynamique du glucoside est beaucoup moins nette que celle de l'alcaloïde, elle est nulle sur l'appareil cardio-vasculaire et se fait seulement sentir sur le système nerveux central. Elle se traduit surtout par de la paralysie sensitive et motrice, avec prédominance de la première à doses faibles.

Chez les animaux à sang froid, chez la grenouille en particulier, l'injection de doses faibles de l'alcaloïde détermine de l'exagération considérable de la réflectivité coïncidant avec une torpeur et une inertie dont l'animal ne peut être tiré que par une excitation vive ; avec des doses plus fortes, on voit apparaître de la parésie, puis de la paralysie vraie. Parallèlement, l'exagération des réflexes est remplacée par des secousses fibrillaires, à forme tétanique, avec raideur consécutive des membres. Il semble que les grenouilles intoxiquées présentent une abolition des fonctions cérébrales : leur attitude, la perte complète de la spontanéité, l'exagération et la complexité des réflexes permettent d'autant plus de soutenir cette opinion que la paralysie médullaire qui se produit avec des doses fortes n'est que l'extension de cette paralysie cérébrale et que ni les nerfs périphériques ni les muscles ne paraissent touchés par ce poison. Les battements cardiaques sont ralentis et augmentent d'énergie avec des doses faibles.

Chez les animaux à sang chaud, l'alcaloïde de la valériane s'est montré doué d'un pouvoir toxique assez considérable ; par voie intrapéritonale, il détermine rapidement la mort des animaux à la dose de 3 centigr. environ par kilogramme d'animal avec des phénomènes de stupeur et de paralysie progressive.

Chez le chien, non anesthésié, l'injection d'une dose de 1 à 2 centigr.

par kilogramme est suivie presque immédiatement d'une chute brusque de l'animal qui tombe comme une masse flasque, puis présente de l'opisthotonos, sans contracture marquée des membres, qui sont cependant en extension. Cet état dure quelques minutes, l'animal n'a pas perdu connaissance, mais pendant quelques secondes la respiration et les battements du cœur sont arrêtés, et il est complètement incapable de faire un mouvement. Puis, l'animal fait de grandes respirations intermittentes, pénibles, diaphragmatiques et abdominales, les battements du cœur se régularisent, tout en restant toujours lents et forts, la paralysie généralisée disparaît et fait place à de la paraplégie; puis, la respiration devient dyspnéique, fréquente, superficielle, et l'on voit se produire des vomissements et de la salivation profuse. A la suite, l'animal reste pendant un certain temps abruti, somnolent, affaissé, puis il se rétablit.

L'ingestion ou l'injection hypodermique ne font apparaître aucun de ces phénomènes tapageurs et passagers, mais déterminent seulement une diminution de l'excitabilité de l'animal et de la tendance au sommeil.

L'injection hypodermique est douloureuse, mais au bout de peu de temps on voit se manifester des phénomènes d'analgésie localisée. Une solution d'alcaloïde à 5 °/₀ détermine sur la langue une sensation d'anesthésie analogue à celle produite par une solution de cocaïne à 1 °/₀.

Si, chez le chien chloralosé, on injecte une solution très diluée d'alcaloïde (0,50 °/₀), lentement, par la voie intraveineuse, on voit survenir une accélération passagère des contractions cardiaques, un léger abaissement de la pression sanguine et de l'accélération des mouvements respiratoires; ces divers phénomènes durent seulement quelques secondes, puis on voit survenir brutalement une chute de la pression sanguine avec ralentissement ou même arrêt du cœur, si la dose est un peu considérable (0 gr. 01 par kilogramme). A cet arrêt du cœur, qui peut durer plusieurs secondes et s'accompagne toujours d'arrêt respiratoire, succèdent quelques contractions cardiaques énergiques, lentes, espacées, puis, peu à peu, les mouvements cardiaques reprennent, la pression sanguine s'élève graduellement, les contractions cardiaques conservant, pendant un certain temps, leur énergie exagérée et leur rythme très ralenti.

Ce n'est qu'au bout de quelques minutes que les mouvements respiratoires reprennent, ils sont d'abord lents et profonds, puis deviennent ultérieurement plus rapides et presque normaux.

Lorsqu'on a injecté de fortes doses, à la suite de cette période suivant immédiatement l'injection, on voit les battements cardiaques reprendre leur rythme normal ou même s'accélérer légèrement, mais ils diminuent considérablement d'énergie. Si la dose toxique a été mortelle, on voit la pression sanguine baisser à nouveau et la mort se produire par paralysie générale, les battements cardiaques devenant de plus en plus faibles en même temps que la pression s'abaisse progressivement.

Tous ces phénomènes sont la conséquence de l'action énergique exercée par l'alcaloïde sur le bulbe et la moelle allongée; l'action irritante locale ne doit pas entrer en jeu, car, après section des pneumogastriques, cette chute de pression ne se produit plus et l'on constate seulement un léger ralentissement, avec renforcement des contractions cardiaques. L'action prédominante est dépressive et paralysante, purement centrale; même à la suite de l'emploi de faibles doses, les noyaux d'origine du pneumogastrique sont paralysés alors que le bout périphérique est encore nettement excitable. Cette action dépressive ne doit pas se localiser seulement sur le bulbe, mais s'étend aussi au cerveau et à tout l'axe cérébrospinal, comme le montrent les phénomènes de somnolence et d'abrutissement qui se produisent quelque temps après l'apparition des symptômes bulbaires. Cette diminution de l'excitabilité des centres cérébraux permettrait d'interpréter l'action thérapeutique des préparations de valériane fraîche dans le traitement de l'hystérie et surtout de l'épilepsie.

Étant donné la toxicité et l'altérabilité de cet alcaloïde, il ne faut pas songer à essayer de l'isoler pour l'utiliser dans la pratique; mais ce que nous connaissons de son action physiologique doit nous faire réhabiliter la valériane et ses préparations qui sont souvent inactives parce qu'elles sont préparées avec des racines sèches récoltées et conservées sans aucune des précautions nécessaires pour ne pas altérer les substances fragiles auxquelles cette plante doit la presque totalité de son activité thérapeutique.

Action pharmacodynamique de la Kolatine (en collaboration avec A. Goris). *C. R. Ac. Sc.*, 29 juillet 1907.

On a depuis longtemps insisté sur la différence d'activité des préparations de noix sèches et celles de la noix fraîche. Dans le premier cas, la caféine seule agit; dans le second, les effets obtenus sont notable-

ment supérieurs à ceux que pourrait déterminer la quantité de caféine ingérée; de plus, ils en diffèrent par une modalité particulière non encore élucidée.

A. Goris a récemment isolé de la noix de kola fraîche la *kolatine*, composé phénolique cristallisé assimilable à une catéchine, intimement lié dans cette drogue à la caféine et formant avec elle une combinaison lâche, soluble dans l'eau, disparaissant lors de la dessiccation des graines et jouant un rôle important dans la production du produit complexe appelé *rouge de kola*. Il était particulièrement intéressant d'examiner les propriétés pharmacodynamiques de ce corps et de rechercher s'il était susceptible de jouer un rôle dans la production des effets toniques si remarquables obtenus avec la noix de kola fraîche.

La kolatine est un corps peu toxique, et elle peut être injectée par voie intra-veineuse, à la dose de 1 gr. par kilogramme d'animal, sans déterminer d'accidents graves.

Contrairement à la caféine, son action est nulle sur la contractilité musculaire, et la courbe de contraction n'est modifiée ni dans sa forme ni dans sa grandeur, sous l'influence des doses même fortes, susceptibles de déterminer tardivement la mort de l'animal (injection de 0 gr. 02 à une grenouille de 20 gr.).

Son action sur le système nerveux central ne se traduit pas par des phénomènes réactionnels bien marqués, et l'on note seulement une période d'hyperexcitabilité assez prolongée se manifestant, avec de fortes doses, par des mouvements convulsifs toniques légers, plus ou moins généralisés, et coïncidant avec une respiration précipitée, spasmodique, diaphragmatique. L'expiration est surtout difficile et s'accompagne parfois de tremblements. Au bout d'un certain temps et avec des doses toxiques, à cette période d'hyperexcitabilité succède une période de dépression, puis des phénomènes paralytiques.

Chez les animaux à sang froid (grenouille), l'injection de la kolatine dans les sacs lymphatiques dorsaux (0 gr. 01 pour un animal de 15 gr.) détermine rapidement une augmentation de l'énergie systolique et une légère accélération des mouvements cardiaques; puis, au bout de peu de temps, l'énergie des contractions cardiaques augmente encore, mais leur nombre diminue, la diastole se faisant d'ailleurs plus lentement. Ultérieurement, surviennent des pauses diastoliques de plus en plus prolongées et le cœur finit par s'arrêter sans avoir présenté d'irrégularités de rythme, la systole s'effectuant avec une énergie considérable jusqu'à la fin.

Le cœur arrêté en diastole est encore excitable, comme du reste les autres muscles, mais, par contre, les nerfs sont complètement paralysés et ne répondent plus aux excitations électriques.

Chez les animaux à sang chaud, l'injection intraveineuse de la kolatine détermine un léger ralentissement des contractions cardiaques, une augmentation de leur énergie et une légère augmentation de la pression sanguine. Ces divers phénomènes persistent plus ou moins longtemps suivant la dose injectée et, sous l'influence de doses fortes (0 gr. 60 à 0 gr. 70 par kilogramme d'animal), on voit se produire une chute progressive de la pression sanguine ; le ralentissement des contractions cardiaques s'accentue encore à cette période, mais l'énergie cardiaque reste encore supérieure à la normale.

Cette étude montre qu'il existe une espèce d'antagonisme partiel entre l'action de la caféine et celle de la kolatine, aussi bien sur les muscles que sur le système nerveux central, antagonisme probablement susceptible d'empêcher l'action contracturante des doses fortes de caféine sur les muscles et, en particulier, sur le myocarde, qui constitue l'une des principales contre-indications de l'emploi en thérapeutique de ce médicament.

Action de la noix de Kola fraîche sur le travail (en collaboration avec Alquier). *C. R. Ac. Sc.*, 13 janvier 1908.

Si, comme l'a énoncé Mosso, on peut attribuer à la caféine qu'elle contient la presque totalité de l'action pharmacodynamique de la noix de kola sèche, l'état de combinaison sous lequel se trouve cette caféine dans la noix fraîche (glucotannoïde caféique de Vigne et de Chevrottier ou kolatine-caféine de Goris) permet d'interpréter rationnellement les différences marquées d'activité qui existent entre la caféine et la noix de kola fraîche à la suite de leur ingestion. Ces différences d'action sont très nettes, surtout en ce qui concerne les modifications circulatoires et respiratoires : l'absence de contracture myocardique sous l'influence des fortes doses, la brusquerie moins accentuée et la prolongation de l'action toni-musculaire en constituent les principales caractéristiques. De plus, l'association dans la noix de kola fraîche de la caféine combinée, et de l'amidon et du glucose qui s'y rencontrent en assez forte proportion, permet à cette base xanthique d'exercer dans les meilleures conditions son action d'épargne vis-à-vis des albuminoïdes de l'économie, phénomène déjà mis en évidence par Ribaut

dans sa thèse, et assure au muscle un rendement énergétique d'autant plus intéressant à considérer qu'avec la noix de kola fraîche, contrairement à ce qui se passe avec la caféine, la période primitive de dépression nerveuse ne se fait pas sentir.

Des observations empiriques avaient permis de constater que, chez le cheval à l'entraînement, on pouvait sous l'influence de la noix de kola fraîche augmenter sensiblement le rendement de l'animal et obtenir à la fois une accélération de vitesse et une augmentation de la résistance à la fatigue et à l'essoufflement. Nous avons repris ces essais et pu constater que sous l'influence de 100 à 200 gr. de farine de noix de kola fraîche, soit seule, soit additionnée d'une certaine quantité de sucre, on obtenait une accélération de la vitesse et par conséquent une augmentation du travail fourni dans l'unité de temps sans voir se produire une augmentation proportionnelle des mouvements respiratoires et des battements cardiaques.

Chez un cheval nivernais, demi-sang, bon trotteur, attelé, à l'état normal on note au repos par minute 37 pulsations, 10 respirations et une température de 37°8. Après une course de 4 km. en treize minutes (soit 333 m. à la minute, 20 km. à l'heure) on note à l'arrivée 87 pulsations, 52 respirations et une température de 39°2; cinq minutes après, 70 pulsations et 40 respirations.

Deux jours après, le même parcours fut effectué après addition de 150 gr. de farine de kola à sa ration alimentaire. Les 4 km. furent couverts en onze minutes (soit 360 m. à la minute, 21 km. 500 à l'heure). On note à l'arrivée 80 pulsations, 46 respirations et une température de 39°4; cinq minutes après, 60 pulsations, 35 respirations.

Voulant nous rendre compte nettement de l'augmentation du travail et des conditions dans lesquelles elle s'obtient sous l'influence de cet aliment, nous avons opéré sur des chevaux de trait léger, notablement déprimés, qui exécutaient régulièrement, tous les jours, un travail auxquels ils étaient habitués de longue date. Ils traînaient une certaine charge, au trot, sans que le conducteur intervînt pour exciter leur allure, toujours sur la même piste, pendant 16 km. 500, avec un arrêt de trois heures environ à la moitié du parcours.

Ils reçurent durant les essais un mélange alimentaire homogène dont ils consommaient ce qu'ils voulaient et auquel on ajouta à certaines périodes par vingt-quatre heures tantôt 100 gr., tantôt 200 gr. de farine de noix de kola fraîche (2,57 °/₀ de caféine, 48,20°/₀ d'amidon et de glucose) distribués par moitié au cours de chacun des repas

précédant les deux séances quotidiennes de travail, et intégralement absorbés.

Le tableau suivant réunit, pour la comparaison des régimes avec ou sans kola, soit les résultats moyens fournis directement par l'expérience, soit les déductions intéressantes tirées par le calcul des chiffres moyens enregistrés au cours des essais :

Cheval n° 1.

	11 JOURS — Sans kola	5 JOURS — 100 gr. kola	16 JOURS — 200 gr. kola
Poids de la ration consommée (kola comprise)	$8^{kg},970$	$9^{kg},185$	$8^{kg},380$
Poids de l'eau de boisson	$16^{kg},350$	$15^{kg},640$	$19^{kg},090$
Travail journalier produit (en kilogrammètres)	249324	270242	277403
Poids vif moyen de la période à jeun le matin	430^{kg}	422^{kg}	421^{kg}
Différence de poids le matin entre le début et la fin de la période (2 premiers et 2 derniers jours).	$-5^{kg},80$	$-4^{kg},95$	$-4^{kg},55$
Kilogrammètres pour une consommation de 1^{kg} du mélange alimentaire	27798	29419	33099
Rapportés à une production de 250.000 *kilogrammètres.*			
Durée du travail	$2^{h}\ 6^{m}$	$1^{h}\ 57^{m}$	$1^{h}\ 57^{m}$
Perte de poids vif pendant le travail	$5^{kg},100$	$7^{kg},600$	$6^{kg},000$
Élévation de température rectale occasionnée par le travail	1°,2	1°,6	1°,5

Cheval n° 2.

	19 JOURS — Sans kola	5 JOURS — 100 gr. kola	10 JOURS — 200 gr. kola	4 JOURS — Sans kola
Poids de la ration consommée (kola comprise).	$7^{kg},915$	$7^{kg},590$	$7^{kg},980$	$7^{kg},200$
Poids de l'eau de boisson	$16^{kg},760$	$14^{kg},870$	$20^{kg},430$	$18^{kg},720$
Travail journalier produit (en kilogrammètres)	264023	270996	278063	269959
Poids vif moyen de la période à jeun le matin	456^{kg}	450^{kg}	449^{kg}	447^{kg}
Différence de poids le matin entre le début et la fin de la période (2 premiers et 2 derniers jours).	$+2^{kg},35$	$-1^{kg},75$	$-2^{kg},45$	$-0^{kg},20$
Kilogrammètres pour une consommation de 1^{kg} du mélange alimentaire	33353	35685	34854	37509
Rapportés à une production de 250.000 *kilogrammètres.*				
Durée du travail.	$2^{h}\ 9^{m}$	$2^{h}\ 1^{m}$	$1^{h}\ 55^{m}$	$2^{h}\ 4^{m}$
Perte de poids vif pendant le travail	$6^{kg},000$	$5^{kg},500$	$7^{kg},100$	$7^{kg},000$
Élévation de température rectale occasionnée par le travail . . .	1°.1	1°,5	1°,5	1°,2

Sous la seule influence de la noix de kola fraîche, le travail produit dans l'unité de temps par le cheval, fatigué ou non, augmente, mais ce surcroît de travail se produit aux dépens des réserves de l'organisme (abaissement du poids vif et perte de poids plus élevée, pendant le travail lors du régime à la kola.

Cet aliment n'a aucune influence sur la diminution classique d'appétit des organismes fatigués chez lesquels l'apport alimentaire pris volontairement couvre rarement les dépenses nécessitées par le travail produit ; par contre, il augmente la tonicité intestinale.

Les moteurs animés soumis au régime de la kola travaillent, en outre, d'une façon moins économique. Chez eux, l'accomplissement d'un travail déterminé s'accompagne d'une plus forte production de chaleur et d'une augmentation de l'évaporation d'eau cutanée et pulmonaire (accroissement de la quantité d'eau de boisson); par conséquent, l'énergie disponible de la ration alimentaire se transforme en travail mécanique utile dans une plus faible proportion, et, pour obtenir des résultats réellement utiles, la noix de kola fraîche ne doit être employée que sur les sujets ingérant une ration appropriée et proportionnée au travail qu'ils effectuent et seulement pendant les périodes courtes de travail forcé.

Les Anémones. — *Rev. de thérap. Médico-Chirur.*, 1904, 572.

Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique des anémones. In *Thèse*, Paris, L. Ballon. In-8°, 72 pages, Rousset, 1904.

Les Anémones indigènes possèdent toutes des propriétés irritantes et toxiques identiques, à l'intensité près. L'anémone sylvie est la plus toxique. Elle est environ deux fois plus toxique que l'anémone pulsatile.

Leurs propriétés irritantes sont dues à la présence, dans la plante fraîche, d'un corps volatil, très facilement oxydable, donnant naissance par suite de cette oxydation à l'anémonine.

Il existe également dans la plante fraîche une matière albuminoïde non toxique par elle-même, mais qui augmente la toxicité du suc. Le suc contient également une oxydase très active.

Par suite des modifications subies pendant la dessiccation de la plante sous l'influence de cette oxydase, les anémones perdent leurs propriétés irritantes et leur pouvoir toxique s'atténue considérablement.

L'anémonine agit surtout comme un poison du système nerveux

central. Après une période d'excitation toujours très brève, on voit se produire une diminution de la vivacité musculaire, une somnolence allant jusqu'au sommeil avec conservation des réflexes pendant un certain temps.

L'action paralysante de l'anémonine se fait d'abord sentir sur le train postérieur, puis sur les membres antérieurs; elle s'étend ensuite progressivement aux muscles respiratoires, et la mort survient par paralysie complète de la respiration. Cette paralysie n'est pas le résultat d'une action spéciale de l'anémonine sur les nerfs périphériques ou encore sur les terminaisons nerveuses des nerfs périphériques dans les muscles, car on constate que, jusqu'à la mort de l'animal, les nerfs et les muscles sont directement excitables.

L'anémonine exerce son action d'abord sur le cerveau, puis sur la moelle. Il y a d'abord perte des mouvements volontaires, puis perte de la motilité réflexe, l'action dépressive s'exerçant d'abord spécialement et électivement sur les centres psycho-moteurs qui président aux mouvements volontaires, puis ensuite sur la moelle dont l'excitabilité et le pouvoir de conductibilité diminuent progressivement.

Les phénomènes convulsifs constatés dans la dernière période de l'intoxication doivent être mis sur le compte d'une action bulbaire.

Chez les animaux légèrement intoxiqués, les phénomènes de somnolence et de parésie musculaire, avec quelquefois paralysie du train postérieur, se montrent seuls. On constate également, toujours très nettement, une diminution de la sensibilité. Ce sont, au point de vue thérapeutique, les seuls phénomènes à retenir.

A dose faible, l'anémonine agit donc comme un dépresseur de l'excitabilité nerveuse et probablement aussi de l'excitabilité douloureuse. Ce pouvoir analgésique paraît se localiser surtout sur la sphère du sympathique.

Recherches pharmacologiques sur le Gui. — *C. R. Soc. Biol.*, LXIV, 2, 1908.

Nouvelles recherches pharmacologiques sur le Gui. — *C. R. Soc. Thérap.*, 11 mars 1908.

Action physiologique du Gui (*Viscum album* L.) en collaboration avec M. R. Gaultier. — *C. R. Ac. Sc.*, 25 novembre 1907.

Le Gui (*Viscum album* L.), après avoir été relégué pendant de longues années parmi les remèdes populaires inactifs, fut réhabilité par R. Gaul-

tier, qui, cliniquement, constata ses propriétés hypotensives. L'étude chimique de cette plante n'avait pour ainsi dire pas été faite, et j'ai recherché quelle était la substance capable de déterminer cette hypotension.

J'ai constaté que la plante fraîche possédait une activité bien supérieure à celle de l'extrait, même obtenu à basse température. Le suc soumis à différents traitements par des dissolvants neutres m'a permis de séparer divers principes actifs doués de propriétés pharmacodynamiques fort différentes.

Traité par cinq volumes d'alcool à 95°, ce suc donne un précipité abondant qui se redissout partiellement dans l'eau; la partie insolubilisée est constituée en grande partie par des albumines végétales; la partie soluble donne les réactions des glucosides. Le composé soluble ainsi obtenu possède des réactions qui le classent parmi les saponines. Si on le traite par une solution d'acétate neutre de plomb, puis par l'acétate basique de plomb, on obtient successivement deux précipités, le premier correspondant à une saponine acide, le second à une saponine neutre, sapotoxine, suivant la nomenclature de Kobert. La première est également précipitable par le sulfate d'ammoniaque en solution aqueuse concentrée.

Ces deux saponines possèdent, à l'intensité près, la même action pharmacodynamique; c'est à elles qu'est dû le pouvoir hypotenseur de l'extrait de gui. La saponine acide est beaucoup moins hypotensive et beaucoup moins toxique que la saponine neutre; cette dernière est toxique, mortelle, chez le chien à la dose de 1 milligr. à 1 milligr. 1/2 par kilogramme. Ces substances sont relativement fort peu actives chez le lapin et le cobaye.

Le liquide alcoolique d'où on a précipité les saponines est évaporé à basse température dans le vide pour chasser l'alcool, puis alcalinisé franchement et distillé; les produits de condensation sont recueillis dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique. Cette solution donne les réactions des alcaloïdes. Ce résultat concorde avec les recherches de Leprince, qui a dernièrement indiqué la présence dans le gui d'un alcaloïde volatil.

Cette solution évaporée dans le vide donne un résidu sirupeux qui, injecté par voie intra-veineuse chez le chien, détermine une élévation passagère de la pression sanguine, des phénomènes d'excitation bulbo-médullaires et de l'hypersécrétion salivaire et bronchique.

Il existe donc un antagonisme partiel entre l'action de cette substance

et celle des saponines que l'on peut extraire du gui, qui permet d'expliquer jusqu'à un certain point les différences d'action constatées avec les divers extraits de gui préparés à chaud ou à froid. Il est également important de signaler ce fait, que les saponines sont très altérables et qu'elles perdent rapidement leurs propriétés lorsqu'on veut les purifier ou lorsqu'elles sont chauffées pendant quelque temps.

La toxicité du gui est assez faible, et son action sur les animaux à sang froid, aussi bien que sur les animaux à sang chaud, ne se manifeste par des phénomènes marqués qu'avec des doses assez considérables et subtoxiques.

Avec la drogue entière, on constate surtout une dépression neuromusculaire intense, d'origine centrale, se traduisant par de la paraplégie, puis par de la paralysie avec diminution, puis perte de la sensibilité générale, avec persistance des réflexes. Ces phénomènes concordent bien avec des propriétés antispasmodiques que les anciens auteurs attribuaient au gui.

On constate, en outre, une action irritante, se manifestant surtout sur le tube digestif et se traduisant par la diarrhée, parfois par des évacuations alvines sanguinolentes.

La mort se produit par paralysie bulbaire, déterminant l'arrêt du cœur et de la respiration, et à l'autopsie on trouve les organes abdominaux complètement gorgés de sang et présentant des suffusions sanguines disséminées.

Avec des doses non toxiques, les phénomènes nerveux disparaissent presque complètement et l'action du médicament ne se fait plus sentir que sur l'appareil circulatoire.

R. Gaultier signalait en 1906, à la suite d'études faites au lit du malade, l'action hypotensive de l'extrait aqueux de gui. Nous avons cherché avec lui à élucider expérimentalement le mécanisme intime de cette action hypotensive.

Nous avons surtout utilisé l'extrait aqueux de plantes sèches et fraîches (ces dernières étant plus actives) en solution physiologique, solution de NaCl à 7 °/₀₀, renfermant, par centimètre cube, les principes actifs de 0 gr. 20 de *Viscum album*.

Chez le chien, sous l'influence d'une dose de 1 à 5 cm^3 de cette solution injectée dans la veine, on voit la pression sanguine s'abaisser rapidement et progressivement jusqu'à un minimum de 2 à 3 cm^2 de mercure; en même temps, les battements cardiaques s'accélèrent et diminuent d'amplitude; puis après un état stationnaire de plus ou moins longue

durée suivant la dose injectée, la pression remonte lentement, progressivement, pour ne regagner la normale qu'au bout de quarante-cinq minutes (minimum), deux heures à deux heures et demie (maximum). Pendant le temps que la pression reste basse, la respiration est régulière, légèrement accélérée, et pendant la réascension on voit s'établir de belles courbes de Traube-Hering.

Avec une dose toxique mortelle, c'est-à-dire avec une injection massive et deux ou trois fois répétée de 5 à 6 cm² suivant le poids de l'animal, on voit se produire les phénomènes suivants : du côté de l'appareil cardiovasculaire, mêmes manifestations, mais la respiration s'arrête dès le début ; puis apparaît lentement une réascension de la pression sanguine et, à ce moment, on voit s'établir brusquement une accélération considérable des battements cardiaques et la tension sanguine monte rapidement. Les phénomènes évoluent comme dans l'asphyxie : on note quelques grandes respirations spasmodiques avec chute de pression, puis une nouvelle réascension coïncidant avec l'arrêt définitif de la respiration, et l'animal meurt ; le cœur s'est arrêté en systole après quelques contractions fibrillaires incomplètes et précipitées.

Chez les animaux à sang froid, l'action se manifeste surtout par un ralentissement des battements cardiaques qui augmentent fortement d'énergie ; puis, on constate un dédoublement diastolique et quelquefois même systolique ; enfin, avec de fortes doses, surviennent des pauses, des irrégularités et finalement l'arrêt systolique brusque.

Les différentes expériences pratiquées, tant sur les animaux à sang chaud que sur les animaux à sang froid, montrent que la diminution de la tension sanguine est due, en presque totalité, à une action paralysante centrale exercée par la substance sur le système nerveux vasomoteur.

La diminution de l'excitabilité du pneumogastrique, l'antagonisme existant entre cette substance et les convulsivants bulbomédullaires, la persistance d'action de l'adrénaline injectée simultanément chez le même animal démontrent, en effet, la prédominance de l'action centrale.

Ajoutons que cet extrait n'exerce aucune action hémolytique ou coagulante sur le sang.

Action pharmacodynamique du Mugust et de sss principes actifs (en collaboration avec M. le professeur POUCHET). — *C. R. Soc. Thérap.*, 24 juin 1903 (4 planches).

Etuds physiologique du Convallaria maialis L. et de ses principss actifs. In *Thèse*, Paris, J. LAIGRE. — In-8°, 68 p. (6 *planches*), J. Rousset, 1903.

Nous avons étudié comparativement l'action de la convallarine et de la convallamarine et celle du suc de muguet.

La convallamarine se conduit comme un toni-cardiaque, mais son action se différencie nettement de celle de la digitaline.

Chez les animaux à sang froid elle détermine un ralentissement c une augmentation notable de l'énergie des battements cardiaques, auxquels succèdent, avec des doses faibles, un ralentissement et un affaiblissement progressif, puis un arrêt brusque en systole. Avec des doses fortes, après la période de renforcement du début on voit survenir des irrégularités et un brusque arrêt systolique. Les muscles et les nerfs sont encore excitables après l'arrêt du cœur.

Chez les animaux à sang chaud, la convallamarine détermine également un ralentissement et un renforcement des battements cardiaques, mais, contrairement à ce qui se produit avec la digitaline, on constate une baisse légère de la pression sanguine.

Avec de fortes doses, à la suite d'une période passagère de ralentissement et de renforcement des contractions cardiaques, on voit se produire une accélération énorme avec chute de la tension sanguine; le cœur s'arrête brusquement en systole pendant la période d'accélération.

A doses faibles, les mouvements respiratoires sont ralentis; avec des doses moyennes, une dyspnée intense s'établit en même temps que l'accélération cardiaque.

La convallarine paraît pouvoir rentrer dans le groupe des saponines. Elle possède une action irritante tout à fait particulière lorsqu'elle a été extraite avec les précautions nécessaires; sinon elle perd une partie de son activité; elle se conduit surtout comme un irritant du rein et un purgatif drastique.

Elle agit sur le cœur en déterminant, immédiatement après l'injection, une chute de la pression sanguine avec ralentissement cardiaque et respiratoire, puis on constate, un peu plus tard, de l'accélération des battements avec augmentation de la pression sanguine.

Ces phénomènes s'accompagnent bientôt de convulsions et, si la dose est suffisante, l'arrêt du cœur survient en diastole précédant l'arrêt de la respiration.

Cette substance détermine toujours une violente congestion gastro-intestinale et même des suffusions sanguines et des hémorragies.

Le rein est fortement congestionné; la diurèse est manifeste avec des doses non toxiques.

Le suc de muguet obtenu avec la plante fraîche entière renfermait par kilogramme 2 gr. 25 de convallamarine et 1 gr. 40 de convallarine. Il présente une activité deux fois plus considérable que celle de l'extrait de muguet employé ordinairement.

Il possède l'action toni-cardiaque de la convallamarine, mais celle-ci est modifiée par la présence de la convallarine et on constate une augmentation légère de la tension sanguine accompagnant le ralentissement et le renforcement cardiaque. A doses toxiques, on voit se produire, de l'accélération des battements, des irrégularités, des faux-pas du cœur, de la dyspnée. Le cœur s'arrête en diastole.

La diurèse, avec les doses faibles, est plus accentuée qu'avec la convallarine seule.

L'inconstance de l'action thérapeutique des préparations actuelles de muguet est due en grande partie à leur mode de préparation défectueux, la dessiccation de la plante et l'action de la chaleur diminuant considérablement l'activité de la convallamarine et surtout de la convallarine. Le suc de plante fraîche constitue une préparation d'activité beaucoup plus constante.

Action pharmacodynamique de la spartéine et du Genêt à balais (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 14 octobre 1903.

Contribution à l'étude pharmacodynamique du sulfate de spartéine et des genêts. In *Thèse*, Paris, J. Chauvelot. — In-8°, 62 p. (5 *planches*). Joanin et Cie, 1903.

Cette étude a été faite pour élucider les contradictions de Thomas, de Scofone et de Battistini sur l'action hypertensive ou, au contraire, hypotensive de la spartéine. Nous avons pu constater que l'action de cette substance sur l'appareil circulatoire était différente suivant la dose employée.

Des doses modérées ou fractionnées déterminent un ralentissement

et un renforcement des battements cardiaques, mais la pression n'est pas modifiée. Des doses fortes et toxiques provoquent une chute brusque de la tension sanguine dès que l'animal présente de la dyspnée et des convulsions ; le cœur est toujours ralenti, régulier et énergique jusqu'à la fin. L'excitabilité du pneumogastrique n'est pas modifiée avec de faibles doses, contrairement à ce qu'on avait avancé ; ce n'est qu'avec des doses toxiques qu'on observe la perte de son excitabilité.

L'action dynamogénique de la spartéine sur le cœur est essentiellement d'origine centrale et cette substance n'exerce aucune action sur le muscle cardiaque. La spartéine ne possède aucune action sur les sécrétions en général et, en particulier, sur la sécrétion urinaire.

Nous avons également étudié les fleurs de genêt fraîches ; le suc qu'on peut en extraire renferme un peu de spartéine, de la scoparine, une matière résineuse et une huile essentielle. Ces corps sont en solution, à l'état colloïdal. L'exposition du suc à l'air détermine son noircissement, avec oxydation et précipitation d'une forte proportion des principes actifs.

Ce suc ne possède pas de propriétés toni-cardiaques, il est assez irritant, et, après une période pendant laquelle on constate un ralentissement des battements et une augmentation de la pression sanguine, on voit survenir un affaiblissement progressif et une chute de la tension due à la paralysie progressive du système nerveux central et en particulier du splanchnique.

Des doses moyennes provoquent l'exagération des sécrétions en général ; en particulier, une diurèse abondante et persistant pendant plusieurs jours se montre à la suite de l'emploi de ce suc. Avec des doses fortes, on peut voir se produire de l'albuminurie et l'élimination par l'urine de pigments biliaires ; on constate toujours en même temps de la salivation et de la diarrhée.

Ces phénomènes doivent être attribués surtout à la scoparine et à la résine contenues dans les fleurs de genêt à balais.

Le genêt d'Espagne (*Spartium junceum* L.) ne contient pas de spartéine mais de la cytisine ; ses fleurs, en dehors d'une petite quantité d'essence aromatique, ne renferment pas d'autres principes actifs que cet alcaloïde.

La cytisine est surtout un poison du système nerveux central. Elle détermine tout d'abord des vomissements, de la dyspnée, puis des tremblements et des convulsions auxquels fait suite l'établissement progressif de la paralysie.

II. — MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE

Note sur l'action pharmacodynamique de l'Ibogaïne (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*

De l'Iboga et de l'Ibogaïne, In *Thèse*, Paris, Alb. Landrin. — In-8°, 128 p. (17 *planches*), Rousset, 1905.

L'ibogaïne est un alcaloïde cristallisé retiré en 1900 du Tabernanthe iboga (*Apocynacées*), par Ed. Landrin. Son étude physiologique ne fut qu'ébauchée par Physalix et Lambert, qui reconnurent que son action toxique s'exerçait surtout sur le système nerveux central et en particulier sur la moelle.

Nous avons repris l'étude de cet alcaloïde au point de vue pharmacodynamique et nous sommes parvenu à mettre en évidence un certain nombre de faits qui font voir cette substance sous un jour assez nouveau et sont de nature à faire modifier son mode d'administration et son emploi thérapeutique.

Sa toxicité, chez le cobaye en injection intra-péritonéale, est de 0 gr. 09 à 0 gr. 10 par kilogramme d'animal; chez le chien en injection intraveineuse, elle est de 0 gr. 045 à 0 gr. 050 par kilogramme d'animal. Chez ces animaux, les phénomènes toxiques consistent surtout en excitation violente, symptômes d'ivresse, hallucinations, incoordination motrice, tremblements; puis surviennent de la paraplégie, de la paralysie motrice et simultanément de l'anesthésie plus ou moins complète. En même temps, on note des convulsions tétaniformes qui commencent à la fin de la première période de l'intoxication et persistent jusqu'à la mort de l'animal. Elle se produit par paralysie généralisée avec arrêt primitif de la respiration, puis arrêt du cœur en diastole, inexcitable.

L'ibogaïne est bien, comme l'ont vu les auteurs précédents, un poison du système nerveux central; elle provoque d'abord de l'excitation cérébrale, puis cérébelleuse et médullaire, enfin de la paralysie médullo-bulbaire, le cerveau n'étant paralysé qu'à la phase ultime de l'intoxication. Les nerfs périphériques ne sont pas touchés, les muscles ne paraissent subir aucune modification importante de leurs propriétés.

L'augmentation de la contractilité musculaire à la période d'exci-

tation ou avec des doses faibles doit être mise sur le compte du système nerveux central.

Par action locale, l'ibogaïne provoque de l'anesthésie des divers tissus avec lesquels elle est en contact; mais cette anesthésie est beaucoup moins intense que celle déterminée par la cocaïne et elle est toujours précédée d'une période d'hyperesthésie.

L'action de cette substance est particulièrement intéressante sur le cœur et la circulation. Chez les animaux à sang froid, chez la grenouille en particulier, on voit presque immédiatement après l'injection se produire du ralentissement avec augmentation considérable de l'énergie cardiaque. Ce n'est qu'avec de fortes doses que l'on voit apparaître des phénomènes d'irrégularité; l'énergie est conservée, mais on voit apparaître des systoles inégales, du rythme bi et tricouplé, des pauses plus ou moins longues. Il existe à cette période de la tendance à la contracture myocardique.

Plus tardivement, on constate à nouveau une période de régularisation, mais le ralentissement devient de plus en plus considérable, l'amplitude diminue et la mort survient brusquement au bout de plusieurs heures.

Chez les animaux à sang chaud, chez le chien en particulier, les phénomènes varient suivant les doses injectées. Avec de petites doses, on n'observe que des phénomènes d'accélération passagère, à la suite desquels on voit survenir du ralentissement avec augmentation de l'énergie cardiaque. Dans ce cas, on voit, pendant la période d'accélération, survenir une baisse légère de la tension sanguine qui se relève au contraire à la période de ralentissement.

Des doses moyennes déterminent les mêmes phénomènes, mais, dans ce cas, on constate une augmentation énorme de l'énergie systolique et de l'amplitude diastolique; en même temps, on voit se produire un ralentissement corrélatif et une augmentation légère de la tension sanguine.

Si l'on dépasse une certaine dose, variable suivant les animaux en expérience, on assiste alors à l'évolution des phénomènes toxiques. Dans ces cas, on voit immédiatement la pression sanguine baisser, le nombre des contractions cardiaques s'accroître notablement; puis, si la dose n'a pas été trop considérable, la pression remonte, le ralentissement apparaît de nouveau en même temps que l'amplitude augmente; au contraire, si la dose a été suffisante, la pression reste basse et l'on assiste à une phase d'arythmie très nette, caractérisée par des

systoles avortées amenant des chutes brusques de la pression suivies d'un certain nombre de systoles normales, mais faibles. Puis, progressivement, on voit la pression sanguine tomber de plus en plus, les irrégularités de rythme se font plus nombreuses et l'énergie cardiaque diminue. A la phase ultime, une régularisation passagère se produit, puis de nouvelles irrégularités, et la mort du cœur arrive en diastole.

Ces phénomènes ne sont pas uniquement sous la dépendance du système nerveux central; en effet, chez la grenouille, après section de la moelle immédiatement au-dessus du bulbe, on voit se produire avec une intensité beaucoup plus grande qu'à l'état normal les divers phénomènes que nous avons relatés plus haut et notamment le ralentissement et l'augmentation de l'énergie cardiaque. De plus, nous avons pu constater que déjà avec des doses moyennes le pneumogastrique subissait une diminution considérable de son excitabilité et qu'il se paralysait rapidement tout entier.

La respiration est fort peu influencée avec de petites doses; tout au plus peut-on voir se produire une légère accélération avec augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires.

Au contraire, à doses fortes, on voit pendant et immédiatement après l'injection se produire un ralentissement des mouvements respiratoires; l'accélération se montre bientôt après, accompagnée de tremblements généralisés; puis, si la dose a été considérable, les tremblements cessent, la paralysie s'établit, la respiration devient spasmodique, puis de plus en plus superficielle, et finalement elle s'arrête, précédant l'arrêt du cœur.

Aucun phénomène bien marqué ne se montre du côté des organes digestifs et des diverses sécrétions.

Dans les divers cas mortels que nous avons pu observer, nous n'avons constaté que des phénomènes de congestion du foie, de la rate et des reins, lesquels sont en rapport avec la vaso-dilatation paralytique qui est de règle à la fin de l'intoxication.

Chez un chien maintenu en expérience pendant environ un mois, nous n'avons pas remarqué d'augmentation notable du volume de l'urine éliminée.

Par contre, l'étude de la nutrition d'animaux soumis à l'injection journalière d'une petite quantité d'ibogaïne, 0 gr. 02, nous a nettement montré que ce médicament augmentait notablement les phénomènes d'oxydation intime de l'organisme. On constate, en effet, une augmen-

tation de l'urée, de l'azote total et des phosphates de l'urine. Le coefficient d'utilisation azotée est également augmenté.

Au contraire, à dose plus forte, 0 gr. 05, on voit se produire une diminution de tous ces éléments, indiquant un abaissement des oxydations.

En résumé, à petites doses, l'ibogaïne doit être considérée comme un névrosthénique, un toni-cardiaque et un excitant de la nutrition.

Sur l'action pharmacodynamique du Casimiroa edulis La Ll. — *C. R. de la Soc. de Thérap.*, 23 juin 1909.

Contribution à l'Etude du Casimiroa edulis La Ll. In *Thèse*, Paris, Vincent. — In-8°, 52 p., Levé, 1909.

A la demande du professeur Albert Robin j'ai repris l'étude pharmacodynamique du *Casimiroa edulis* La Ll., qu'il employait depuis un certain temps avec succès comme hypnotique dans sa pratique médicale.

J'ai, tout d'abord, opéré avec un extrait hydroalcoolique de graines; après en avoir chassé l'alcool dans le vide, à basse température, j'ai obtenu une masse brunâtre, huileuse, incomplètement soluble dans l'eau, mais s'émulsionnant assez facilement pour pouvoir être injectée aux animaux, possédant une forte odeur aromatique rappelant celle de l'extrait de houblon.

J'ai également, d'après les indications de W. Bickern (*Archiv der Pharmazie*, 241, p. 166, 1903), isolé et expérimenté le glucoalcaloïde qu'il avait étudié au point de vue chimique.

J'ai ainsi pu constater entre ces deux préparations une différence considérable d'action pharmacodynamique; tandis que l'extrait déterminait bien les effets hypnotiques signalés par les auteurs mexicains, en particulier par Altamirano, le glucoalcaloïde, lui, ne possédait que des effets toxiques paralysants, mais il était sans action marquée sur l'activité cérébrale et la sensibilité.

Action générale. — Chez la grenouille, le premier phénomène observé consiste dans une paralysie progressive de la motilité et la perte graduelle de l'excitabilité musculaire. On constate, en même temps, un ralentissement de la conductibilité des troncs nerveux et une diminution, puis la perte de l'excitabilité. Plus tard, on voit apparaître un ralentissement des contractions cardiaques avec diminution considérable

de leur énergie. La mort survient d'ordinaire en douze heures, par paralysie du cœur, avec une dose de 0 gr. 10 d'extrait fluide, en injection dans les sacs lymphatiques dorsaux.

Chez les lapins et les cobayes, l'injection intra-péritonéale d'extrait produit d'abord de l'apathie, de la parésie; la respiration est très fréquente. Bientôt, on voit apparaître de la somnolence avec perte de l'excitabilité au bruit et diminution des réflexes, cyanose. On constate une diurèse abondante. A un degré plus avancé, la dyspnée augmente, la paralysie de la sensibilité et de la motilité devient complète et la mort survient par asphyxie au bout de quatre à huit heures avec une dose de 3 gr. d'extrait par kilogramme d'animal.

Chez les chiens, l'injection de l'extrait détermine au bout d'environ une demi-heure des vomissements, des défécations en partie liquides et en partie solides, du relâchement musculaire et de la somnolence. L'animal se couche, ferme les yeux et dort tranquillement. Il s'éveille une ou deux heures après, si la dose d'extrait ingérée est de 1 gr. par kilogramme; mais, si elle a été plus forte, 3 gr. par kilogramme, la mort arrive à la sixième ou huitième heure par paralysie respiratoire avec un abaissement considérable de la température. La mort est précédée de symptômes comateux avec stupidité, paralysie de la sensibilité et de la motricité. L'analgésie généralisée est précoce et marche de pair avec l'hypothermie. On constate de la dilatation pupillaire. Des évacuations involontaires d'urine et des fèces sont assez fréquentes. La quantité des urines excrétées pendant l'intoxication est considérable et il paraît y avoir également de l'hypersécrétion gastro-intestinale.

Action sur le système nerveux. — Il semble que les principes actifs de l'extrait fluide de *Casimiroa* possèdent une action élective sur les éléments du cerveau et que cet organe les fixe facilement comme l'alcool ou les huiles essentielles. Ils déterminent rapidement une dépression des facultés intellectuelles et sensorielles et un sommeil plus ou moins profond. Les sensations s'émoussent ainsi que la perception de la douleur.

Avec des doses un peu fortes, on voit apparaître une véritable analgésie qui persiste encore lorsque les symptômes graves de l'intoxication se sont dissipés. A cette période, on peut voir, comme l'avait signalé Altamirano, l'animal marcher normalement et se diriger sans embarras, mais ne manifester aucune réaction aux excitations douloureuses, lorsqu'on lui serre un membre, la queue ou une oreille. Si le cerveau paraît être surtout touché par ce médicament, le bulbe est également

fortement atteint, et c'est à cette action qu'il faut rapporter les vomissements, les troubles intestinaux et les troubles respiratoires. A cette période, la conservation parfaite des réflexes médullaires, de l'intégrité des mouvements de progression et d'équilibre indiquent la conservation des fonctions médullaires; la moelle n'est paralysée qu'en dernier lieu, lorsque l'animal tombe dans un état comateux et qu'il est près de mourir par asphyxie. C'est grâce à cette paralysie que l'on ne constate pas de convulsions terminales.

Les troncs nerveux sont peu influencés; cependant, on remarque pendant l'intoxication une diminution de leur excitabilité.

Action sur la température. — Chez le chien, une demi-heure après l'ingestion de 1 gr. d'extrait par kilogramme, Altamirano a constaté un abaissement de la température qui peut atteindre 2° à la fin de l'heure.

Cet abaissement est passager; la température remonte progressivement et elle est de nouveau normale au bout de deux heures et demie environ. Il se produit alors une réaction en vertu de laquelle la production de chaleur est plus active.

Quand la dose injectée est toxique, la température baisse de 6 à 8° en l'espace de six heures; mais elle ne remonte pas ultérieurement et l'animal meurt en état d'hypothermie et de stupeur profonde.

Le mécanisme de la production de cette hypothermie n'est pas totalement élucidé. Pour Altamirano, le *Casimiroa edulis* agirait principalement comme paralysant des centres de thermogenèse, mais il se produit, en outre, certainement une inhibition partielle des globules rouges et surtout une vaso-dilatation périphérique paralytique intense qui, comme dans l'intoxication chloralique, vient accentuer l'hypothermie en augmentant les pertes de chaleur par rayonnement.

Action sur l'appareil respiratoire. — Tout d'abord, dans une première période, on voit se produire une accélération des mouvements respiratoires, mais elle est passagère et fait bientôt place, avec des doses non toxiques, à un ralentissement de ces mêmes mouvements. Avec des doses fortes, on voit survenir de la dyspnée avec difficulté d'expiration. Cette perturbation respiratoire est l'un des symptômes les plus constants, les plus tenaces et les plus caractéristiques de l'intoxication. Elle est due en grande partie à l'action bulbaire de la drogue et aussi à la parésie des muscles thoraciques.

Les animaux meurent toujours par paralysie respiratoire et le cœur continue à battre quelques minutes après la cessation des mouvements thoraciques.

Action sur l'appareil circulatoire. — L'action de l'extrait de *Casimiroa edulis* sur la circulation se traduit, dès le début, par une diminution du nombre, mais surtout de l'énergie des contractions cardiaques. En même temps on constate un abaissement rapide de la tension sanguine avec vaso-dilatation périphérique intense. Le cœur s'arrête en diastole, le ventricule gauche plein de caillots noirs.

La paralysie du système nerveux central explique facilement le ralentissement cardiaque et la baisse de la tension sanguine; mais il est nécessaire d'invoquer une action directe de la substance toxique sur le muscle cardiaque pour expliquer la diminution rapide et considérable de l'énergie cardiaque. A ce point de vue, l'action de l'extrait de *Casimiroa* se rapproche de celle du chloral.

L'injection intra-péritonéale de 0 gr. 20 du *glucoalcaloïde* de Bickern par kilogramme d'animal à des cobayes ou à des lapins détermine chez eux de la paraplégie, des troubles respiratoires analogues à ceux signalés avec l'extrait total, mais également de petits mouvements convulsifs toniques qui persistent jusqu'à la fin de l'intoxication, accompagnant des efforts respiratoires de plus en plus infructueux. Finalement, l'animal meurt par asphyxie avec paralysie généralisée.

La conscience de l'animal est conservée et sa sensibilité persiste, en partie du moins, jusqu'à la fin de l'intoxication.

L'action de cet alcaloïde étudiée sur le cœur isolé du lapin montre qu'il est susceptible de contribuer pour une large part à l'action dépressive cardiaque signalée avec l'extrait par ALTAMIRANO.

En effet, une solution à 1 p. 100.000 employée en circulation artificielle sur un cœur isolé de lapin (appareil de Pachon) suffit pour déterminer rapidement une diminution d'énergie des contractions cardiaques qui reprennent une intensité presque normale lorsque le cœur est irrigué à nouveau par du sérum de Locke pur.

Chez le chien, ce glucoalcaloïde, injecté par voie intra-veineuse, ne paraît pas très toxique; une dose de 1 centigr. par kilogramme d'animal détermine simplement un abaissement de la pression sanguine avec diminution de l'énergie cardiaque et ralentissement persistant pendant plusieurs heures.

Il faut, pour obtenir la mort, en injecter 4 à 6 centigr. par kilogramme d'animal.

Je conclus donc de cette étude qu'il faut attribuer surtout l'activité thérapeutique de la drogue à l'huile essentielle et aux matières résineuses provenant très probablement de l'oxydation de cette huile essen-

tielle. Cette hypothèse concorde avec le fait déjà signalé par Altamirano que l'extrait d'écorce ne détermine pas l'hypnose chez les animaux, mais seulement des accidents toxiques. Cette écorce ne contient pas d'essence.

Au point de vue pratique, seules les préparations de graines donneront donc des résultats satisfaisants et leur richesse en alcaloïde ne devra pas être recherchée. Par contre, elles devront être obtenues à froid ou tout au moins à basse température pour éviter toute perte d'essence.

Recherches sur le Collinsonia Canadensis L. (en collaboration avec J. Abal). — *Bull. des Sc. Pharmacol.*, XIV, 513, 1907.

Contribution à l'étude du Collinsonia Canadensis. In *Thèse*, Paris, J. Abal. — In-8°, 63 pages, 9 *planches*. J. Rousset, 1905.

Le *Collinsonia Canadensis* L. est une labiée dont on utilise le rhizome comme cardiaque et diurétique. Son étude n'était qu'ébauchée; nous avons fait l'étude micrographique du rhizome; sa constitution chimique était inconnue; nous en avons retiré un glucoside qui possède les propriétés des saponines et une résine dont nous avons étudié l'action pharmacodynamique. Ces diverses recherches ont été développées dans la thèse de M. J. Abal.

L'extrait alcoolique de la racine détermine, à dose faible, de l'hyperexcitation nerveuse; à fortes doses, à cette hyperexcitabilité succèdent de la dépression, puis de la paralysie d'origine centrale accompagnées de troubles circulatoires et de phénomènes d'irritation sur les appareils glandulaires.

Le glucoside agit sur l'appareil circulatoire d'une façon analogue à celle des saponines et, à doses modérées, il peut être considéré comme un toni-cardiaque faible; à doses plus considérables, ce sont les effets irritants qui prédominent et sont caractérisés, chez les animaux à sang froid, par des phémonènes d'asystolie alternant avec des phases de ralentissement avec augmentation considérable de l'énergie systolique; chez les animaux à sang chaud, par une chute brusque de la pression sanguine avec ralentissement et augmentation d'énergie des contractions cardiaques.

La résine possède une action irritante moindre, elle détermine surtout de l'accélération des battements cardiaques.

Les deux substances, mais spécialement la résine, exercent une

action excitante sur les diverses sécrétions glandulaires gastro-intestinales et provoquent une diurèse abondante déterminée par les modifications circulatoires et, probablement aussi, par irritation de l'épithélium rénal. En même temps, on constate une légère augmentation des diverses substances éliminées par l'urine.

Le Collinsonia Canadensis est fort utilisé dans l'Amérique du Nord comme diurétique. L'étude des propriétés physiologiques de ses divers constituants permet d'interpréter ses effets thérapeutiques et rend compte de la place que cette plante occupe dans la pharmacopée américaine.

Sur l'action toxique de la saponine des graines du *Sapindus senegalensis* Jussieu (Savonnier du Sénégal, Cerisier du Cayor). — *Ann. du musée col. de Marseille* (2e s., 7e vol., 1909).

Cette étude fut entreprise à la demande de M. le lieutenant gouverneur du Sénégal pour fixer l'administration et surtout MM. les vétérinaires du Gouvernement sur le bien fondé de leurs appréciations résultant de l'autopsie des animaux empoisonnés par l'ingestion des fruits du *Sapindus Senegalensis* Jussieu. La toxicité de ces fruits était connue, mais elle n'avait fait l'objet d'aucune recherche scientifique. Le P. Sebire dit : « Le fruit a une saveur douce, vineuse, assez agréable, mais *la* graine *et les* feuilles *tuent les moutons et les chevaux qui les mangent*. Le bois est d'un beau jaune qui brunit au vernissage. Les *hommes qui mangent beaucoup de noyaux sont comme enivrés et peuvent en mourir. Le lait serait le contre-poison.*

« On donne l'infusion des feuilles avec du beurre à ceux qui sont tombés des arbres, pour faire circuler le sang. Les négresses font avec la racine de cet arbre des pinceaux pour se brosser les dents. »

Nous avons trouvé que les graines de *Sapindus Senegalensis* contiennent une saponine qui, préparée par les méthodes ordinaires, se présente sous forme d'une poudre blanche, légèrement jaunâtre, soluble dans l'eau, l'alcool, l'alcool méthylique, l'éther acétique, insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le chloroforme.

Elle précipite de ses solutions aqueuses par le sous-acétate de plomb, par l'eau de baryte et la magnésie. Elle donne avec l'acide sulfurique une coloration rouge foncé qui passe bientôt au violet puis au brun ; avec l'acide sulfosélénieux, elle donne une coloration rouge cerise.

Par hydrolyse, elle fournit une sapogénine insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther, et un sucre qui donne avec la phénylhydrazine une ozazone fondant à 160° et qui paraît être identique à celle du galactose.

Elle fournit une combinaison acétylée, sous forme d'une poudre blanche insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Elle renferme 1,8 % de cendres contenant une forte proportion d'acide phosphorique.

Les graines de *Sapindus Senegalensis* renferment environ 10 ‰ de saponine.

Cette saponine est très altérable et perd facilement une partie de ses propriétés toxiques lorsqu'elle est extraite à une température trop élevée ; elle devient à peu près inactive lorsqu'on l'a extraite soit de sa combinaison barytique, soit de sa combinaison plombique. Il est également à remarquer que plus on purifie la saponine, moins elle est active et toxique. Il se fait, pendant la purification, un départ de substances minérales, et en particulier de phosphate de potasse, et il est à se demander si, dans les plantes, les saponines ne se trouvent pas en combinaisons moléculaires complexes avec des composés phosphorés, et si ces combinaisons ne sont pas nécessaires pour la production de l'activité pharmacodynamique des saponines.

La saponine retirée du *Sapindus Senegalensis* paraît être beaucoup moins toxique que ne sembleraient le faire supposer la gravité et l'intensité des accidents constatés chez les ruminants qui, dans l'Afrique occidentale, absorbent ces fruits avec leur nourriture, mais cette substance doit avoir perdu une grande partie de son action irritante et de son activité par la dessiccation des fruits et le traitements employés pour l'extraire.

Action générale. — L'injection de quelques gouttes d'une solution à 1 % de saponine, dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une grenouille, détermine au bout de quelques minutes de la parésie des membres postérieurs, qui ne sont pas cependant entièrement soustraits à l'action de la volonté, mais dont les mouvements produits sont trop faibles pour être efficaces. Ces phénomènes s'aggravent et la parésie se transforme bientôt en une paralysie complète. A cette période, les membres antérieurs sont encore susceptibles d'exécuter des mouvements volontaires coordonnés mais faibles, et, finalement, se paralysent complètement.

Chez les animaux supérieurs, l'évolution de l'intoxication est en tous points semblable, qu'il s'agisse de cobayes, de lapins ou de chiens.

L'injection d'une forte dose de saponine détermine la mort rapide en quelques minutes, au milieu de convulsions et de mouvements respiratoires précipités, irréguliers, difficiles, qui s'arrêtent bientôt; les battements cardiaques persistent encore quelques minutes après l'arrêt respiratoire.

La mort se produit par paralysie du système nerveux central retentissant surtout sur la respiration. Dans ces conditions, on ne note aucune lésion de l'appareil gastro-intestinal.

Avec des doses plus faibles (0 gr. 001 à 0 gr. 003 par K° d'animal), la mort ne survient qu'au bout de plusieurs heures; les animaux ne commencent à présenter des symptômes d'intoxication qu'assez longtemps après l'injection; ils deviennent tristes, apathiques, se couchent et se refusent à manger. Puis, ils sont pris de vomissements d'abord alimentaires, puis muqueux et parfois bilieux et sanguinolents, et, à la suite, on voit s'accentuer les phénomènes de prostration qui se transforment progressivement en paralysie. On voit se produire des évacuations diarrhéiques et sanguinolentes. La respiration, qui jusque-là avait été normale, se ralentit, et l'inspiration devient plus profonde, puis, vers la fin de l'intoxication, on voit s'établir des pauses respiratoires irrégulières de plus en plus prolongées. Le pouls s'accélère, devient filant, irrégulier.

L'animal meurt au bout d'un temps variable, avec une hypothermie marquée et de la paralysie généralisée. Des convulsions se montrent parfois à la période immédiatement prémortelle, l'évolution de l'intoxication peut être fort lente et durer de trois à cinq jours.

A l'autopsie, on trouve le cœur plein d'un sang noir foncé, en majeure partie liquide, avec quelques caillots fibrineux adhérents; on remarque assez souvent des ecchymoses péricardiques ou endocardiques. Les poumons sont normaux, ou presque; dans les intoxications lentes, ils sont fortement engoués et on remarque de l'hypersécrétion bronchique abondante, parfois sanguinolente, et des ecchymoses sous-pleurales.

Les lésions gastro-intestinales sont d'autant plus marquées que l'intoxication a été plus lente à évoluer. Dans ce dernier cas, l'estomac est fortement congestionné, il présente des suffusions sanguines, mais non des ulcérations, les parois sont œdémateuses. L'intestin est également fort congestionné; la muqueuse est beaucoup plus volumineuse qu'à l'état normal, friable et partiellement desquamée, surtout à la portion inférieure du gros intestin.

On note des ecchymoses punctiformes surtout dans le duodénum, au voisinage de la valvule iléo-cæcale et dans le rectum ; sur ces dernières portions de l'intestin, on constate parfois de larges ecchymoses ayant été parfois le point de départ d'hémorragies intestinales.

Le pancréas est fortement congestionné, parfois hémorragique ; le foie est d'ordinaire fort congestionné et la vésicule biliaire est distendue. Les reins sont irrégulièrement congestionnés ; la partie corticale paraît la plus touchée.

La vessie est remplie d'une urine assez foncée contenant assez souvent des pigments biliaires.

Doses toxiques moyennes :

Grenouilles, de 30 à 40 gr. Injection sous-cutanée 0 gr 01, mort en 50 minutes.
Cobayes. Injection intra-péritonéale 0 gr. 01 p. K°, mort en 40 minutes à 1 heure.
Lapins. — — 0 gr. 005 p. K°, mort en 2 heures.
— Injection intra-veineuse 0 gr. 002 p. K°, mort en 2 à 3 heures.
Chiens. Injection intra-veineuse 0 gr. 002 p. K°, mort en 6 à 8 heures.
Chats. Injection intra-péritonéale 0 gr. 002 p. K°, mort en 6 à 8 heures.
— Injection sous-cutanée 0 gr. 005 p. K° mort en 3 jours.

La saponine du *Sapindus Senegalensis*, mélangée à la nourriture de Cobayes et de Lapins à des doses de 80 milligr. à 100 milligr. par K° et par jour, ne détermine aucun accident ; ce corps n'agit sur l'intestin des herbivores que lorsqu'il a été préalablement lésé soit par irritation mécanique, soit par inflammation.

Action locale. — La saponine du *Sapindus Senegalensis* agit comme un destructeur de la vitalité cellulaire des tissus avec lesquels elle se trouve en contact. Injectée sous la peau, elle détermine la formation rapide d'un abcès aseptique évoluant en quelques jours. Cette injection est immédiatement suivie d'une sensation de douleur très vive à laquelle succède de l'insensibilité et de la paralysie motrice de la région. Son action toxique générale ne se fait sentir que beaucoup plus tardivement en raison de sa diffusibilité faible.

Une solution de saponine à 1 °/₀ appliquée sur un muscle détermine rapidement de la rougeur, de la contracture persistante et bientôt de l'inexcitabilité complète.

Action sur le cœur. — Une ou deux gouttes d'une solution de saponine à 1 °/₀, appliquées directement au contact d'un cœur de grenouille mis à nu, déterminent immédiatement un arrêt du fonction-

nement du cœur. Le point du ventricule touché pâlit fortement et se contracte d'une façon durable.

A la suite de l'injection sous-cutanée de 1 milligr. de saponine, chez une grenouille de moyenne taille, on observe, quinze à vingt minutes plus tard, un léger ralentissement du rythme avec augmentation de l'énergie systolique; puis, on voit apparaître un ralentissement plus accentué avec dédoublement systolique et diastolique. Ces phénomènes persistent pendant assez longtemps, puis, brusquement, on voit le ventricule se contracturer et ne plus se distendre que difficilement, donnant un tracé presque nul. Cette période de contracture systolique se prolonge pendant près d'une heure, puis le cœur se remet à battre avec plus d'énergie; mais, alors, il présente des irrégularités de rythme assez particulières. Les systoles sont très espacées et le ventricule se gonfle en plusieurs fois, les oreillettes battant plus régulièrement et plus rapidement que les ventricules (trois à cinq battements auriculaires pour une contraction ventriculaire); de plus, le ventricule se contracte par zones en plusieurs temps.

Ultérieurement, on voit survenir un affaiblissement progressif des contractions cardiaques, qui se produisent à des intervalles irréguliers de plus en plus prolongés, et, finalement, le cœur s'arrête en diastole incomplète, inexcitable même par une excitation électrique intense.

Des cœurs de lapin isolés, et placés en circulation artificielle au moyen de l'appareil de Pachon, irrigués avec du sérum de Locke contenant 1 milligr. 25 de saponine par litre, présentent rapidement un notable ralentissement des battements cardiaques avec augmentation de l'énergie, irrégularités, pauses diastoliques, puis, on constate une accélération des battements cardiaques, qui se régularisent, mais diminuent d'énergie et présentent alternativement une systole énergique et une systole plus faible. Plus tard, le cœur se ralentit, présente des systoles avortées, diminue d'énergie, montre des pauses diastoliques de plus en plus considérables, et, finalement, s'arrête au bout de trente à trente-cinq minutes. Si, avant l'arrêt définitif, on excite le cœur avec un courant induit suffisant, on voit se produire une contracture assez persistante, le myocarde ne se détend que lentement, et presque toujours il ne revient plus à son état normal.

La saponine du *Sapindus Senegalensis* détermine donc sur le cœur une action irritante locale, qui se traduit par de la contracture myocardique, si la dose est suffisante, ou par des troubles de la contractilité aboutissant bientôt à la paralysie, si les doses sont plus faibles. Il se

produit des modifications de la structure moléculaire de la fibre musculaire, lui faisant perdre ses propriétés physiques et sa striation transversale pour lui faire prendre l'aspect granuleux.

L'action exercée par la saponine sur la circulation générale du chien, à la suite d'une injection intra-veineuse d'une dose toxique non mortelle d'emblée, se traduit immédiatement après l'injection poussée lentement dans la veine saphène, par une accélération des battements cardiaques s'accompagnant d'une diminution d'énergie et d'une chute progressive et peu importante de la tension sanguine. A la fin de l'injection, on voit se produire un arrêt respiratoire assez prolongé, à la suite duquel se montrent des respirations convulsives, accélérées. Un peu plus tard, le cœur se ralentit à nouveau et le rythme redevient presque normal, mais l'énergie reste fort diminuée et la pression ne se relève pas, du moins pendant un certain temps. Un peu plus tard cependant, elle remonte, mais se maintient toujours au-dessous de la normale; on voit en même temps se produire de l'accélération des battements cardiaques toujours de plus en plus faibles et de l'accélération des mouvements respiratoires spasmodiques. Au fur et à mesure des progrès de la paralysie, ces divers phénomènes s'accentuent peu à peu, la chute de la pression étant en rapport étroit d'une part avec la vaso-dilatation intense des organes abdominaux et, d'autre part, avec la diminution de l'énergie cardiaque.

Action sur le sang. — La saponine du *Sapindus Senegalensis* possède un pouvoir hémolytique assez élevé et les divers animaux intoxiqués présentent nettement de l'hémolyse au moment de leur mort.

Chez les chiens, nous avons pu constater une hémolyse nette quarante-cinq minutes après l'injection de 1 milligr. de saponine par K° d'animal.

In vitro, opérant sur du sang défibriné de lapin mis en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,75 °/₀₀, on obtient encore l'hémolyse au bout de trente minutes avec une dilution de 1 : 9500.

Action sur les muscles. — Une solution de saponine à 0 gr. 02 °/₀ mise au contact d'un muscle, détermine, à la suite d'une excitation électrique, une contraction exagérée avec contracture persistante pendant quelque temps. Une solution plus concentrée, 0 gr. 05 °/₀, détermine en moins de dix minutes un affaiblissement, puis une disparition de l'excitabilité électrique. Avec des concentrations supérieures, ce dernier phénomène se produit immédiatement.

On voit se produire des phénomènes analogues lorsque la solution

est placée au contact des nerfs. Les troncs nerveux paraissent moins sensibles à l'action de cette saponine que les muscles, et, pour une même concentration, l'action paralysante est plus lente à se produire.

Les Saponines (en collaboration avec P. Bourcet). — *Bull. des Sc. Pharmacol.*, XI. 263, 1905.

Variabilité de la toxicité et du pouvoir hémolytique des Saponines suivant leur mode de préparation (en collaboration avec L. Giroux). — *C. R. Soc. Biol.*, LXVIII, 304.

La Cholestérine, son rôle physiologique, son emploi thérapeutique. — *Bull. gén. de Thérap.*, CLIX, 13, 1910.

W. Lohmann (*Zeitschrift f. öffentliche Chemie*, 1903, 245) a montré que l'ingestion prolongée de doses relativement fortes de saponine était sans influence sur la santé des lapins, et il en conclut que cette saponine peut être sans inconvénients ajoutée aux limonades pour les rendre mousseuses, étant donnée la dose à laquelle on l'emploie dans ces préparations. Cette conclusion est certainement exagérée, car les herbivores supportent beaucoup plus facilement que les carnivores les substances du groupe de la saponine, leur intestin étant beaucoup plus résistant et les quantités de phytostérines qu'ils ingèrent leur permettant de rendre inoffensives ces saponines, comme l'ont démontré les expériences de Windaus. La cholestérine introduite dans l'économie augmente considérablement la résistance globulaire et peut empêcher l'hémolyse déterminée par les saponines. Elle forme avec ces glucosides des combinaisons insolubles et non toxiques, constituant par ce mécanisme un important agent de défense de l'organisme, non seulement vis-à-vis des saponines, mais de beaucoup d'autres substances toxiques encore mal connues.

Les saponines, extraites des végétaux par traitement chimique, perdent une partie de la toxicité qu'elles possèdent dans les végétaux frais. Kobert avait montré que, spécialement, lorsqu'on engageait la saponine dans une combinaison barytique, cette saponine régénérée possédait un pouvoir toxique beaucoup moindre.

En pratiquant cette extraction à chaud, en présence de baryte et sous pression de 1 K° 30, j'ai pu obtenir une saponine blanche et pure, qui conserve ses constantes physico-chimiques, son pouvoir émulsionnant et sa propriété de donner avec l'eau des solutions mousseuses, mais

qui n'est plus toxique. En préparant une extraction alcoolique à chaud, sous pression de 1 K°, on arrive au même résultat.

Il doit probablement se produire une transformation moléculaire qui s'accompagne toujours d'un départ d'acide phosphorique (les saponines brutes très actives en renferment toujours une quantité notable, et, plus elles sont pures, moins elles en contiennent et moins elles sont toxiques).

Pour démontrer nettement cette disparition du pouvoir toxique des saponines, nous avons préparé par différentes méthodes, en partant d'un même lot de *Gypsophila Struthium*, l'une des mieux connues, $C^{17}H^{18}(CH^3)^2(OH)^2O^3$ (Ed. Sutz), et nous avons étudié la toxicité et le pouvoir hémolytique des divers corps obtenus.

Nous avons utilisé : 1° L'extraction par l'alcool à froid et précipitation par l'hydrate d'oxyde de plomb récemment préparé, puis, décomposition du précipité plombique et récupération de la saponine ;

2° L'extraction de la saponine à chaud par l'alcool et précipitation, après concentration dans le vide, par l'éther ;

3° L'extraction par l'eau bouillante et l'hydrate de baryte, sous pression de 1 K° 30 pendant une demi-heure.

Ces trois saponines furent expérimentées par voie d'injection intraveineuse chez le chien.

La première amena la mort au bout de six heures, à la dose de 1 milligr. 8 par K°, avec les phénomènes classiques de l'intoxication par la saponine.

La seconde se montra moins toxique : un chien survécut avec une dose de 2 milligr. 7 par K°, mais on obtint la mort au bout de deux jours, avec 3 milligr. 5 par K°, avec des lésions considérables du tube digestif ayant déterminé des hémorragies intestinales.

La troisième put être injectée sans déterminer d'accidents toxiques à la dose de 45 milligr. par K° d'animal.

Le pouvoir hémolytique de ces saponines fut recherché *in vitro* par la méthode de MM. Vaquez et Ribierre ; nous avons obtenu des résultats tout à fait parallèles : alors que la saponine à l'hydrate de plomb était fortement hémolytique, la saponine à l'alcool l'est déjà beaucoup moins et celle à la baryte ne l'est plus du tout.

La saponine à l'hydrate de plomb en solution à 1 °/₀ détermine une hémolyse immédiatement totale ; en solution à 1 °/₀₀, l'hémolyse rapide totale ne se montre qu'à partir du tube 3, c'est-à-dire à 59,5.

Avec la saponine à l'alcool en solution à 1 °/₀, l'hémolyse est légère à 66,5 et totale à 63.

La saponine à la baryte à 1 °/₀ ne présente aucun pouvoir hémolytique, tous les tubes conservant des caractères identiques aux tubes témoins.

Ces faits montrent l'importance qu'il faut attacher au mode de préparation des saponines lorsqu'on veut effectuer avec elles des recherches pharmacodynamiques; ils rendent parfaitement compte de la différence de toxicité et d'activité de ces corps dans les plantes fraîches et lorsqu'on les a isolées. Enfin, ils permettent d'expliquer pourquoi certains expérimentateurs ont pu donner parfois des doses considérables de saponines sans déterminer d'accidents et conclure ainsi à leur innocuité.

Les Liserons indigènes. *Revue de Thérap. médico-chirurgicale*, 1904-1909.

Les liserons indigènes *Calystegia Soldanella R. Br.*, *Convolvulus sepium L.*, *Convolvulus arvensis L.*, contiennent, dans des lacunes abondantes surtout dans le parenchyme cortical de leurs racines, des matières résineuses, de couleur succin, transparentes, d'odeur forte de beurre rance, de saveur amère, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'eau, auxquelles ils doivent leurs propriétés purgatives.

Le *Convolvulus arvensis* renferme 4 à 4,5 °/₀ de résine; le *Convolvulus sepium* est un peu plus riche encore, la résine qu'on en retire est identique à la précédente.

Ces corps se rapprochent par leur constitution chimique et leurs propriétés pharmacodynamiques des résines de jalap et de scammonée. Ils réduisent la liqueur de Fehling et par hydrolyse fournissent un sucre et donnent naissance à un acide. De même, traités par les alcalis, ils donnent naissance à un acide voisin de l'acide jalapinolique. La résine des liserons, insoluble dans l'éther, se rapproche plus particulièrement de celle du jalap; celle de la soldanelle, soluble dans ce véhicule, est, au contraire, voisine de celle de la scammonée.

Les liserons indigènes constituent des purgatifs drastiques un peu moins actifs que le jalap et la scammonée, en raison de la solubilité moindre de leur résine dans les milieux alcalins.

L'ingestion de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de résine détermine chez l'homme, après deux ou trois heures, deux ou trois selles sans coliques.

Le mécanisme de leur action purgative, étudié chez les animaux,

montre que c'est grâce à leur dédoublement dans l'intestin, en milieu alcalin et en présence de la bile, que l'action irritante s'exerce sur le duodénum et le gros intestin, provoquant à la fois des phénomènes de congestion, d'hypersécrétion et d'exagération du péristaltisme intestinal.

Des doses fortes déterminent l'évacuation de selles diarrhéiques muco-sanguinolentes, et à l'autopsie on constate des suffusions sanguines, siégeant surtout à la partie terminale de l'intestin grêle et sur le gros intestin.

A propos de l'Apiol. — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 juin 1909.

Rapport sur la question de la suppression de l'Apiol cristallisé du Codex (en collaboration avec MM. Patein et Brissemoret). — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 décembre 1909.

Sur les principes constituants des essences de Persil. — *Bull. Sc. pharmacol.*, mars 1910, XVII.

Sous le nom d'Apiol, en 1855, Homolle et Joret désignèrent une partie de l'huile essentielle des semences de Persil, et ce n'est qu'en 1877 que Van Gerichten prépara, en partant de ces mêmes semences, un corps cristallisé auquel il donna le nom d'apiol cristallisé.

Les travaux de Van Gerichten et Ginsberg, de Ciamician et Silber, de Thoms ont permis d'avoir une idée fort nette de la composition de l'essence de Persil et de l'identité de ses divers constituants.

Les dernières recherches de Thoms ont montré des différences de composition chimique sensibles entre les essences préparées dans ces deux contrées. Thoms à Dahlem a cultivé du Persil français et a obtenu une essence possédant les caractéristiques de l'essence française; il tend à conclure que les races de Persils sont différentes et que ce n'est pas une question de climat qui détermine la différence de constitution des deux essences. Nous avons repris l'expérience inverse et cultivons en France du Persil allemand.

L'essence de Persil français renferme des terpènes et en particulier du l-*pinène*, une forte proportion de *myristicine*, une petite quantité d'*apiol*, de l'*allyl tétraméthoxybenzène*.

L'essence de Persil allemand renferme également du l-*pinène*, mais une forte proportion d'*apiol* cristallisé et, au contraire, très peu de *myristicine*.

Ces diverses substances sont fort voisines l'une de l'autre au point

de vue chimique et au point de vue de leur action pharmacodynamique. Elles sont cependant nettement définies.

Apiol cristallisé du Codex.

Point de fusion . . . . 30°
Point d'ébullition . . . 294° (296°-299° SCHIMMEL)
Densité à 0° 1,0150
— à 15° 1,1178

C — CH² — CH = CH²
HC COCH³
CH³OC CO
CO — CH²

Isoapiol solide propényliqne.

Point de fusion. . . . 55°-56°
Point d'ébullition. ?

C — CH = CH — CH³
CH COCH³
CH³OC CO
CO — CH²

Isoapiol de l'Aneth, solide.

Point de fusion . . . . . 44°

C — CH = CH — CH³
CH COCH³
OC COCH³
CH² — CO

Apiol de l'Aneth et de la Criste-marine. liquide.

Point d'ébullition . . . . 285°

C — CH² — CH = CH²
CH COCH³
OC COCH³
CH² — CO

Myristicine liquide.

Point d'ébullition . . . . 149°5

C — CH² — CH = CH²
CH CH
CH³OC CO
CO — CH²

Isomyristicine solide.

Point de fusion. . . . 44°-45°

C — CH = CH — CH³
CH CH
CH³OC CO
CO — CH²

I, allyl., 2, 3, 4, 5, tétraméthoxybenzène.

Point de fusion . . . . 25°
Densité à 25°. 1,087
(Persil français.)

C — CH² — CH = CH²
CH COCH³
CH³OC COCH³
COCH³

Les isomères propényliques ne se trouvent pas d'ordinaire dans la plante fraîche et s'obtiennent par ébullition en solution alcoolique avec de la potasse.

Dans ces derniers temps, on a vendu sous le nom d'apiol cristallisé de l'isomyristicine et des mélanges contenant des beurres d'apiol, renfermant de l'apiine qui leur donnait un aspect pseudo-cristallin.

J'ai rapporté un cas d'hématurie survenu à la suite de l'emploi de capsules d'apiol renfermant ainsi de l'apiine que j'ai pu caractériser; j'ai posé la question devant la Société de Thérapeutique de Paris, ce qui a motivé un rapport déposé par MM. Patein, Brissemoret et Chevalier. Les conclusions de ce rapport ont déterminé la Société à émettre un vœu pour la suppression de l'apiol cristallisé du Codex. D'autre part, j'ai étudié dernièrement l'action pharmacodynamique de l'essence de Criste-marine et de l'apiol qu'elle renferme. Réunissant tous ces documents expérimentaux, je suis arrivé à des résultats confirmant entièrement les observations anciennes et celles plus récentes d'Hefter, de Rimini et Delitala, légèrement en désaccord avec celles de Lutz et Oudin.

L'action pharmacodynamique générale des divers apiols et des myristicines est identique, seule l'intensité de leur activité est légèrement différente. Ce sont tous, comme l'avait déjà signalé antérieurement Mourgues, des excito-moteurs énergiques, mettant en jeu les phénomènes fonctionnels d'hyperexcitabilité réflexe, pouvant déterminer soit l'excitation simple et générale, soit des tremblements, des spasmes, plus ou moins généralisés avec incoordination motrice, soit même des attaques épileptiformes avec dépression nerveuse et paralysie consécutive.

La myristicine est moins active et moins toxique que les apiols; c'est pour cette raison qu'elle est considérée comme moins convulsivante et déterminant surtout des phénomènes paralytiques.

Les isomères propényliques des corps de cette série (isoapiol, isomyristicine) sont moins toxiques que les composés allyliques, tout en possédant la même modalité d'action; je suis sur ce point absolument d'accord avec Rimini et Delitala.

L'apiol liquide isomère de l'apiol cristallisé que Delépine et Borde ont retiré de la Criste-marine est également moins toxique, comme je j'ai montré. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1910, 304.)

Je n'ai pu encore me procurer l'allyltétramétoxybenzène isolé par Thoms du Persil français.

MM. Lutz et Oudin, se basant uniquement sur l'expérimentation pratiquée chez le cobaye, tendent à attribuer au seul apiol cristallisé une action convulsivante, tandis que les apiols verts et jaunes détermi-

neraient, au contraire, surtout de l'affaissement et du collapsus. Ce fait peut être exact chez cet animal, mais si l'on opère sur des chiens et surtout sur les chats, à système nerveux beaucoup plus sensible, il est impossible de faire cette distinction, et toutes ces substances déterminent des phénomènes d'hyperexcitabilité réflexe, des hallucinations, des tremblements généralisés, des spasmes musculaires, des convulsions épileptiformes à type jacksonien.

En définitive, l'action pharmacodynamique de ces différentes substances est en tous points comparable, et si j'ai fait demander la suppression de l'apiol cristallisé du Codex français, c'est uniquement parce que ce corps, à l'heure actuelle presque introuvable, ne possède aucun avantage sur les essences de Persil convenablement rectifiées et privées de leur beurre de Persil. Ce beurre, constitué presque uniquement par l'apiine, est susceptible de déterminer des accidents d'hématurie.

L'emploi d'une essence de Persil, d'un apiol remplissant les conditions exigées par la définition du dernier Congrès des fraudes, donnera toute sécurité au pharmacien et des résultats très satisfaisants aux praticiens, car l'étude thérapeutique de ce médicament n'a jamais été faite qu'avec des produits similaires, sinon identiques, et non avec l'apiol cristallisé, qui doit rester un produit de laboratoire.

Action pharmacodynamique de l'essence de Criste-marine et de l'Apiol qu'elle renferme. — *C. R. Soc. Biol*, LXVIII, 306.

A la demande de MM. Borde et Delépine, j'ai, sur des échantillons fournis par eux, étudié l'action pharmacodynamique de l'essence de Criste-marine [*Crithmum maritimum* L. (Ombellifères)] et de l'apiol qu'ils en ont retiré. Cette étude est d'autant plus intéressante que cet apiol est un isomère liquide de l'apiol cristallisé du Codex, identique à celui que renferme l'essence d'*Anethum sowa*: l'allyl.-1 diméthyloxy-2-3-méthylènedioxy-4-5-phène.

L'essence, d'après Borde (*Bull. des Sc. Pharm.*, 1909, 399), possède la composition suivante : apiol, 40 °/₀; terpène actif, 15 °/₀; terpène inactif, 40 °/₀, corps indéterminé (ébull. 210°) $C^{11}H^{16}O$ (?), 5 °/₀.

Les recherches faites avec cette essence nous ont montré qu'elle possédait une toxicité moindre que celle de l'essence de persil (apiols jaunes, apiolines blanches). La dose toxique mortelle pour les cobayes par voie d'injection intra-péritonéale est d'environ 2 cm³ par kilo-

gramme, tandis que, d'après Lutz et Oudin (*Bull. des Sc. Pharm.*, 1909, 70), l'essence de persil est toxique mortelle déjà à la dose de 0 cm³ 85 à 1 cm³ par kilogramme. Une telle dose d'essence de Criste-marine ne détermine chez eux que de l'hyperexcitabilité qui se prolonge pendant plusieurs heures

Sous l'influence de doses toxiques déterminant la mort en huit à douze heures, cette hyperexcitabilité s'accompagne bientôt de tremblements généralisés, avec poils hérissés, grincements de dents, salivation, mouvements brusques et incoordonnés, rappelant le tableau de la première période de l'intoxication par l'aconit. Un peu plus tard, on voit s'accentuer l'incoordination motrice, la titubation, puis s'établir de la paralysie avec diminution de la sensibilité. Les tremblements s'exagèrent, s'accompagnant d'un léger opisthotonos, et se transforment bientôt en mouvements convulsifs épileptiformes, d'abord légers, intermittents, avec contracture persistante des membres postérieurs étendus, s'accentuant par excitation, puis s'exagérant au fur et à mesure des progrès de l'intoxication jusqu'à devenir subintrants. On note de légères convulsions des yeux en dedans, la trémulation des pattes est presque continue et le corps entier est secoué par de fortes convulsions survenant à intervalles irréguliers et rapprochés. A cette période, les mouvements respiratoires et les battements cardiaques sont accélérés et faibles.

Ultérieurement, les phénomènes convulsifs font progressivement place à un état comateux avec résolution musculaire, insensibilité complète et chute progressive de la température, au milieu duquel l'animal meurt. A l'autopsie, on trouve une forte congestion viscérale, mais les poumons ne sont que peu congestionnés. Le cœur est arrêté en systole, exsangue, avec cependant parfois de petits caillots dans le cœur droit.

Chez le chien, à la suite d'une injection intraveineuse très lentement poussée, on observe des phénomènes analogues caractérisés par un tremblement général des muscles et de la peau, avec raideur tétanique du cou, tremblements des paupières, excitation violente, hallucinations, auxquels font suite de l'incoordination motrice avec contracture spasmodique, puis des convulsions tonico-cloniques épileptiformes avec trismus, salivation, dilatation pupillaire. Si la dose n'est pas mortelle, on voit s'établir un état parétique avec diminution considérable de la sensibilité durant plusieurs heures, puis l'animal se rétablit.

Avec l'apiol retiré de l'essence de Criste-marine, les phénomènes

toxiques sont en tous points semblables à ceux observés avec l'essence elle-même; seule leur apparition est plus tardive. La toxicité est un peu plus élevée. Chez les cobayes, en injection intrapéritonéale, la dose toxique mortelle est de 0 cm³ 70, 0 cm³ 80 par kilogramme.

L'étude du mécanisme de l'action toxique sur la grenouille nous a montré que les convulsions étaient d'origine bulbo-médullaire; les muscles et les nerfs sont encore normalement excitables après la mort de l'animal. La section de la moelle, chez un chien, au-dessous de la 7ᵉ cervicale, détermine la cessation des convulsions dans les membres postérieurs; les membres antérieurs, seuls, étaient encore animés de tremblements et de mouvements spasmodiques.

Cet apiol ne diffère donc pas sensiblement, au point de vue pharmacodynamique, de son isomère l'apiol cristallisé de persil; seule, sa toxicité paraît être un peu moindre.

Sur l'action pharmacodynamique et toxique du Myrica Gale et de l'essence qu'elle renferme. — *C. R. Soc. Biol.*, 30 avril 1910.

Le *Myrica Gale* L. est une plante indigène utilisée dans la médecine populaire comme emménagogue et comme abortif. Son emploi a déterminé un certain nombre d'accidents d'ordinaire non mortels, mais assez tapageurs.

A la demande du professeur Perrot nous avons étudié cette plante au point de vue pharmacologique et nous avons pu constater qu'elle ne contenait ni alcaloïde, ni glucoside, mais seulement une résine soluble dans l'alcool et les solutions alcalines. La présence d'une huile essentielle était signalée depuis longtemps; elle a été extraite par M. Laloue. Elle constitue un liquide jaune verdâtre, à odeur très fine de myrthe, lévogyre ($\alpha_D = -5°16$), de densité égale à 0,898, soluble dans la moitié de son poids d'alcool à 90°, insoluble dans l'alcool à 80°.

L'extrait hydro-alcoolique, partiellement soluble dans l'eau, ne doit ses propriétés toxiques qu'à la présence de la résine. Cette dernière se conduit comme un éméto-cathartique et détermine à faibles doses (8 à 10 centigr. par K°) des phénomènes d'irritation gastro-intestinale se traduisant surtout par de la diarrhée, bientôt sanguinolente, avec faiblesse musculaire, hypothermie et paralysie progressive amenant la mort dans l'adynamie complète. A l'autopsie, on retrouve des lésions analogues à celles provoquées par l'ingestion d'aloès.

L'essence peut être rangée dans le groupe des essences excito-

stupéfiantes, elle est assez violemment toxique. Les cobayes meurent en une à cinq heures à la suite d'une injection intra-péritonéale de 1 cm³ par K°. L'animal manifeste presque immédiatement de l'inquiétude, puis de l'ébriété avec incoordination motrice, à laquelle fait bientôt suite une période d'hypnose, de paralysie motrice et sensitive se terminant par la mort dans le collapsus.

Chez le chien, la mort est obtenue avec 10 à 12 centigr. par K°, à la suite d'un ensemble de symptômes analogues. On note en plus de la diarrhée, de la salivation et des émissions fréquentes d'urine.

L'avortement non suivi de mort a pu être obtenu chez des femelles pleines.

Cette drogue, prise en infusion à l'état frais, agit donc à la fois par sa résine et son essence, l'action totale étant plus énergique, toutes choses égales d'ailleurs, que celle de chaque corps séparé.

Les empoisonnements qu'elle détermine présentent des analogies réelles avec ceux que l'on observe par l'usage de la sabine, et l'avortement n'est produit qu'accompagné de phénomènes graves, sinon mortels.

Contribution à l'étude des substances médicamenteuses agissant sur l'utérus. Excitants. Emménagogues. Abortifs. — *In Thèse*, Paris, BOSSOREIL. In-8°, 142 p., 8 *planches*, Rousset, 1909.

Nous avons étudié en détail l'action pharmacodynamique des diverses plantes utilisées comme abortives et proposé la classification suivante :

1° Des *cétones* :

Plante	Principe	Action
A. Rue	Méthylnonylcétone	*Paralysant.*
B. Noyer frais	Juglone	*Drastiques.*
Ophyoxylon	Ophyoxyline	
Aloès	Aloïnes	
C. Thuya	Thuyone	*Convulsivants.*
Tanaisie		
Ahsinthe		
Sauge		
Menthe pouillot	Pulégone	
Hedeoma pulegioides		

2° Des *oxydes d'éthylène* :

Plante	Principe	Action
Carline	Oxyde de carline	*Excito-stupéfiants.*
Armoise	Cinéol	
Millefeuille		

3° Des *terpènes* :

Safran		*Paralysants.*
Houblon		

4° Des *alcools terpéniques* :

Erigeron acre	Terpinéol	*Paralysants.*
Sabine	Sabinol	
Juniperus virginiana	Cédrol	*Excito-stupéfiant.*

5° Des *éthers de phénols* :

Muscade.	Myristicine	*Paralysants.*
Persil français		
Persil allemand	Apiol	
Asaret.	Asarone	
Pivoine	Pœonol	
Arnica	Éther du phlorol et la thymohydroquinone	*Excito-stupéfiant.*

Notes sur le Tasi. Plante galactogène de la République Argentine [***Morrenia brachystephana***, Griseb] (en collaboration avec M. le Professeur Perrot). — *C. R. Soc. Thérap.*, 8 décembre 1909.

Remarques sur les variations de composition chimique du lait de femme sous l'influence de l'absorption de *Morrenia brachystephana* (en collaboration avec Goris). — *C. R. Soc. Thérap.*, 8 décembre 1909.

Le *Morrenia brachystephana*, Griseb, *Tasi* des Argentins, est une plante de la famille des Asclépiadées, du groupe des Cynanchées.

Depuis longtemps, en Argentine, les habitants de l'intérieur en connaissent les propriétés, et la donnent aux femmes dont la sécrétion lactée est insuffisante pour nourrir leurs enfants.

La racine, qui est la partie employée, se présente sous forme de morceaux de grosseur très irrégulière, atteignant 4 à 5 cm. de diamètre, de couleur gris sale, très amylacée. Elle est très parenchymateuse dans la région corticale, riche en laticifères et présente en outre quelques cellules scléreuses et des mâcles peu nombreuses d'oxalate de calcium.

Les racines de *Morrenia brachystephana* traitées par l'alcool à chaud et convenablement épuisées, donnent par évaporation dans le vide un extrait presque entièrement soluble dans l'eau, de coloration jaune clair, d'odeur légèrement aromatique, de saveur franchement amère : 1.000 gr. de racines fournissent environ 110 à 115 gr. d'extrait sec. Cet extrait doit ses propriétés à un alcaloïde, la *morrenine*, et à une

résine provenant de l'oxydation du *morrenol*, isolés par Arata et Gelzer.

La racine de *Morrenia brachystephana* n'est pas riche en alcaloïde; l'échantillon que nous avons eu entre les mains nous a donné 0 gr. 80 par K°.

L'extrait de *Morrenia brachystephana* est relativement fort peu toxique : il faut en injecter à des mammifères des doses de 3 à 4 gr. par K° pour voir se produire des accidents toxiques mortels (cobayes, dose toxique mortelle, 4 gr. au K°).

A doses faibles, correspondant aux doses thérapeutiques, on voit tout simplement se produire de l'hyperexcitabilité sensitive et motrice avec exagération de la sécrétion salivaire et diurèse. A dose plus forte, cette hyperexcitabilité bulbo-médullaire donne naissance à de l'incoordination motrice avec légères convulsions toniques, auxquelles succèdent assez rapidement de la paralysie généralisée.

Avec des doses toxiques, la mort arrive au bout de six à huit heures par paralysie généralisée, avec ralentissement et irrégularité du pouls, ralentissement des mouvements respiratoires qui deviennent spasmodiques et irréguliers. A l'autopsie, en dehors de la congestion pulmonaire d'origine asphyxique, on ne trouve aucune lésion caractéristique.

L'alcaloïde préparé par nous, injecté par voie intrapéritonéale, à la dose de 2 à 3 milligr. par K°, se conduit d'une façon analogue à celle de la strychnine, à l'intensité près. Il détermine assez rapidement des convulsions tétaniques, avec cependant prédominance des tremblements toniques, auxquels succède de la paralysie d'origine centrale. Les muscles et les nerfs périphériques demeurent excitables. L'action paraît donc être purement centrale.

Le cœur et l'appareil circulatoire sont peu touchés; on constate, dans une première période, une légère accélération des battements cardiaques sans grande augmentation de la tension sanguine, puis, à la période de résolution musculaire, du ralentissement et de la diminution d'énergie de ces mêmes contractions qui ne deviennent irrégulières et ne s'accompagnent de baisse de la tension qu'à la période terminale de l'intoxication.

Sur le cœur isolé, la circulation artificielle, pratiquée avec le liquide de Locke à 1 p. 10.000 de chlorhydrate d'alcaloïde, détermine une diminution progressive de l'énergie des contractions cardiaques sans modifications du rythme, puis, au bout d'un certain temps, un ralentissement progressif par paralysie des éléments nerveux. L'excitation électrique détermine un retour passager à l'énergie primitive, et le lavage avec le

sérum normal détermine également la tendance au retour à l'énergie et au rythme primitif, ce qui confirme l'action purement nerveuse du médicament et sa prédominance d'action centrale.

En définitive, l'action de l'alcaloïde du *Morrenia brachystephana* paraît être surtout une action stimulante centrale, s'accentuant à doses plus fortes en donnant naissance, d'abord, à des phénomènes convulsifs, puis à de la paralysie centrale. Cet alcaloïde ne nous a pas paru posséder une action particulière sur les sécrétions et nous attribuons l'influence hypersécrétoire de l'extrait au morrénol et aux produits résineux qui proviennent probablement de son oxydation. Nous poursuivons l'expérimentation de ce produit au point de vue excito-sécrétoire sur des mammifères et en particulier sur la chèvre et la vache, les animaux de laboratoire présentant une difficulté presque insurmontable pour une étude sérieuse à ce point de vue spécial.

L'extrait hydro-alcoolique de *Morrenia brachystephana*, administré à la dose de 1 gr. 20-1 gr. 30 pendant plusieurs jours consécutifs à des femmes allaitant, provoque une augmentation très nette de la quantité de lait sécrété. Nos analyses, confirmant celles de M. Patein, montrent que non seulement le lait est plus abondant, mais la teneur en caséine et surtout en beurre est également augmentée, et ce médicament, déterminant une excitation sécrétoire de l'épithélium glandulaire et ne modifiant pas sensiblement la circulation et en particulier la tension vasculaire, paraît se conduire comme un véritable galactogène physiologique.

Note sur l'Ageratum conyzoïdes. — *C. R. Soc. Thérap.*, 9 mars 1910.

L'*Ageratum conyzoïdes* L., désigné sous le nom d'herbe à femme dans la Guyane française, est utilisé par les indigènes pour combattre les métrorragies.

Nous avons pu en extraire un alcaloïde donnant un bromhydrate cristallisé.

Ce corps est fort peu toxique et ne possède pas d'action marquée sur le cœur. Injecté par voie intraveineuse, il détermine chez les animaux une hypertension assez durable, s'accompagnant d'une vaso-constriction périphérique accentuée. Cette vaso-constriction paraît être semblable à celle provoquée par l'ergot de seigle et être due à une action excitante s'exerçant sur les tuniques musculaires artérielles.

Nous avons pu isoler ce même alcaloïde, mais en quantité moindre,

de l'*Ageratum mexicanum* Sweet., espèce voisine, cultivée dans nos régions comme plante d'ornement.

En raison de l'intérêt que présente cet alcaloïde, nous nous proposons d'en poursuivre l'étude avec des matériaux plus importants nous permettant d'identifier ce corps au point de vue chimique.

III. — PHARMACODYNAMIE

I. — ANESTHÉSIQUES GÉNÉRAUX ET HYPNOTIQUES

Action pharmacodynamique de l'Orthoformiate d'éthyle. — *C. R. Soc. Thérap.*, 23 avril 1907.

Contribution à l'étude de l'action physiologique de quelques Ethers. — In *Thèse*, Paris, Baguenier-Desormeaux. In-8°, 88 p., 2 *planches*, Rousset, 1907.

Un certain nombre de composés, possédant des fonctions chimiques définies, sont doués de propriétés hypno-anesthésiques ou hypnotiques.

Parmi les plus importants, nous avons reconnu avec Brissemoret :

1° Les éthers d'alcools ;

2° Les éthers d'aldéhydrols ;

3° Les éthers des carbérines ;

4° Les éthers alkylés des acides carboniques et orthocarboniques.

Les chlorures d'éthyle et de méthyle rentrent dans le premier groupe.

Les chlorures de méthylène et d'éthylidène, ainsi que les accétals, doivent être rattachés au deuxième groupe.

Le chloroforme et le méthylchloroforme appartiennent au troisième groupe.

Le tétrachlorure de carbone doit être rangé parmi les éthers orthocarboniques, et le gaz phosgène parmi les éthers carboniques.

Cette conception, basée sur la fonction chimique des différents corps, permet seule d'expliquer la différence d'activité physiologique de ces différents dérivés chlorés des hydrocarbures. Elle nous a également conduit à étudier un certain nombre de substances qui nous ont permis de vérifier l'exactitude de cette conception.

Les carbonates alkylés, et en particulier le carbonate de méthyle et

le carbonate d'éthyle, jouissent de propriétés hypno-anesthésiques, mais leurs propriétés toxiques cardiaques et surtout bulbaires s'opposent à leur utilisation en thérapeutique.

Les orthocarbonates alkylés jouissent également des mêmes propriétés, mais sont encore beaucoup plus toxiques que les carbonates. Ils sont fortement irritants et déterminent rapidement de la paralysie bulbaire, après une période d'excitation violente.

Les éthers des carbérines sont plus anesthésiques et moins toxiques; leurs éthers chlorhydriques, chloroforme, méthylchloroforme, sont depuis longtemps utilisés; les recherches que nous avons instituées avec Brissemoret ont mis en évidence que les éthers oxydes, en particulier l'orthoformiate d'éthyle et l'orthoacétate d'éthyle, sont doués de propriétés hypnotiques et, étant donnée leur faible toxicité, peuvent être utilisés comme antispasmodiques proprement dits et même comme hypnotiques.

Ils pourraient au point de vue physiologique être considérés comme des hypno-anesthésiques vrais en raison de leur action sur le système nerveux central, mais, dans la pratique, ils ne peuvent être utilisés comme tels, parce qu'ils déterminent une excitation cérébrale violente et prolongée, avec ivresse, hallucinations, incoordination motrice durable. Du reste, cette anesthésie générale ne s'obtient que par inhalation d'air saturé de vapeurs. On observe alors la perte de la connaissance, l'abolition de la sensibilité, la résolution musculaire et, sinon la disparition totale, du moins un amoindrissement considérable de la réflectivité. Cette période d'anesthésie confirmée est difficile à maintenir; dès que l'air n'est plus entièrement saturé de vapeurs, l'animal se réveille, tout au moins partiellement, et la motilité réapparaît. Il est exceptionnel d'obtenir la mort des animaux; lorsqu'elle se produit, elle est due en grande partie à l'asphyxie par défaut d'oxygène et non par action toxique vraie de la drogue. Les petits mammifères (lapins, cobayes), disposés sous une cloche dont l'air est imprégné de vapeurs d'orthoformiate d'éthyle, tombent assez facilement dans un état voisin du sommeil, après avoir présenté une période d'excitation assez prolongée.

Les animaux à sang froid, placés dans les mêmes conditions, sont rapidement anesthésiés.

Le chien, soumis à la respiration artificielle avec de l'air chargé de vapeur d'orthoformiate d'éthyle, ne présente pas, contrairement à ce qui se passe avec les autres anesthésiques généraux, une chute de la pression sanguine avec diminution de l'énergie des contractions cardiaques, mais, au contraire, plutôt une légère augmentation de la pres-

sion, avec ralentissement des contractions cardiaques qui deviennent plus amples.

A la suite de l'emploi de quantités d'orthoformiate d'éthyle insuffisantes pour déterminer l'hypnose, on peut facilement constater une diminution de l'excitabilité du pneumogastrique et du laryngé supérieur, aussi bien lorsqu'on excite le bout central que le bout périphérique cependant, les centres nerveux paraissent beaucoup plus influencés que les extrémités sensitives.

On constate, en outre, chez les divers animaux en expérience une exagération de la sécrétion salivaire et de la sécrétion bronchique, ainsi qu'une augmentation de la sécrétion urinaire. Cette dernière a pu être facilement constatée chez l'homme.

Contribution à l'étude des Hypnoanesthésiques (en collaboration avec A. Brissemoret). — *C. R. Ac. Sc.*, 15 mars 1908.

De leurs recherches sur les dérivés chlorés du formène CH^3Cl, CH^2Cl^2, $CHCl^3$ et CCl^4, étudiés comme anesthésiques volatils, MM. Regnauld et Villejean ont déduit (*C. R. Ac. Sc.*, t. C, p. 1146) que ces dérivés manifestent une remarquable discontinuité et appartiennent à deux types physiologiques distincts : le premier type, correspondant aux substitutions de 1 et de 3 équivalents de Cl, est relativement inoffensif; le second type, répondant aux substitutions de 2 et de 4 équivalents de Cl, comprend deux agents très dangereux.

Ces conclusions infirmaient l'opinion admise que les propriétés anesthésiques des dérivés chlorés du formène croissent d'une façon progressive avec les substitutions; pour interpréter leur action, il est impossible d'utiliser l'hypothèse de MM. Heymans et Debuck, émise dans leur essai de toxicité comparée des dérivés chlorés forméniques sur le lapin par la voie hypodermique, parce qu'aucun fait expérimental ne permet de supposer que, dans le chlorure de méthylène et le tétrachlorure de carbone, tous les atomes de Cl sont tri ou pentavalents et que le chlore du chlorure de méthyle et un atome de Cl du chloroforme sont seuls monovalents.

Brissemoret a indiqué que les quatre dérivés chlorés du formène possèdent des actions pharmacodynamiques différentes parce qu'ils possèdent des fonctions chimiques différentes. Traités respectivement par la potasse en solution aqueuse étendue, les trois premiers se conduisent : le dérivé monochloré comme un éther d'alcool, le dérivé

dichloré comme un éther d'aldébydrol, le dérivé trichloré comme un éther de carbérine, tandis que le dérivé tétrachloré procède d'un hydrate unique en chimie organique, l'acide orthocarbonique.

Dans la série de l'éthane et pour les diverses espèces d'éther-oxyde (oxyde, acétal, ortho-éther), on observe également des différences dans les manifestations physiologiques dues à la différence de fonction chimique des corps comparés entre eux.

Mais les éthers expérimentés ou utilisés jusqu'ici sont des dérivés primaires. Nos recherches faites avec deux dérivés secondaires : le dichloropropane 2.2-$CH^3 - CCl^2 - CH^3$ (p. éb. $+ 70°$), et l'ortho-éther éthylique de l'acétone $CH^3 - C(OC^2H^5)^2 - CH^3$ (p. éb. $+ 115°$-$117°$), ont eu pour but de montrer que c'est bien la fonction chimique qui crée la spécificité d'ordre physiologique d'un composé organique.

Il est très difficile d'anesthésier le chien avec le chloracétal ; la résolution musculaire n'est jamais complète : après une phase d'excitation prolongée, traduite par une série de mouvements convulsifs, on observe des périodes de résolution musculaire alternant avec des périodes de convulsions; la sensibilité n'est qu'émoussée et l'atténuation des fonctions cérébrales nous a paru moindre qu'avec les hypnoanesthésiques vrais.

L'ortho-éther de l'acétone, donné au chien par injection intrapéritonéale à la dose de 0 cm³ 40 par kilog, produit un sommeil durant quatre à cinq heures ; une période d'ivresse fugitive précède la chute brusque de l'animal qui tombe sur le flanc et s'endort ; au cours de son sommeil provoqué, l'animal présente des tremblements des membres postérieurs alternant avec des contractions toniques généralisées mais de faible intensité, de courte durée et suivis d'une période de paralysie ; la respiration, légèrement accélérée au début de l'hypnose, se ralentit par la suite ; la température s'abaisse de 2° environ; le cœur est accéléré.

Il est généralement admis que l'action nocive des acétals sur le cœur restreint beaucoup la zone maniable de ces éthers employés comme médicaments.

Des circulations artificielles faites avec le cœur de lapin, isolé par la méthode de Langendorff et irrigué avec du sérum de Locke tenant en solution l'ortho-éther de l'acétone, nous ont montré que l'action stupéfiante qu'exerce l'éther (en solution à 0,4 ‰) sur le cœur amène la perte brusque de son tonus et précède l'accélération produite probablement par la paralysie des éléments nerveux modérateurs.

Une solution d'acétal ordinaire (0,15 °/₀₀) provoque des phénomènes physiologiques superposables.

En résumé : Les deux éthers de l'ortho-acétone montrent dans la symptomatologie générale de leur action pharmacodynamique des liens de parenté dus à leur origine commune.

Le dichloropropane 2.2-$CH^3 - CCl^2 - CH^3$ en tant qu'anesthésique volatil ne possède, pas plus que les éthers chlorhydriques d'aldéhydrols étudiés jusqu'ici, d'action physiologique utilisable au titre médicamenteux.

L'ortho-éther de l'acétone $CH^3 - C(OC^2H^5)^2 - CH^3$ est doué d'une action pharmacodynamique isologue de celle des acétals étudiés jusqu'ici.

II. — ANESTHÉSIQUES LOCAUX

L'Holocaïne en opthalmologie. — *Nouveaux remèdes*, 1897, 606.

Action physiologique de l'Anesthésine. — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 février 1903.

Contribution à l'étude physiologique et clinique de l'éther éthylique de l'acide para-amido benzoïque. In *Thèse*, Paris, L. Duplan. — In-8°, 48 p. Joanin et Cie, 1903.

Sur l'action physiologique du chlorhydrate de l'alcool benzoyl-tétraméthyl-diamino-éthylisopropyle (Alypine) (en collaboration avec M. Scrini). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 28 février 1906.

Sur l'action pharmacodynamique et clinique de la Novocaïne (en collaboration avec M. Scrini). — *C. R. Soc. de Thérap.*, 26 juin 1906.

Recherches comparatives sur les Anesthésiques locaux. — *Bull. des Sc. Pharmac.*, XVI, 1909.

Malgré l'incertitude de nos connaissances sur les groupements anesthésiophores, leur étude systématique a permis de découvrir et d'utiliser, dans ces dernières années, un certain nombre de composés doués de propriétés anesthésiques locales, analogues à celles de la cocaïne et possédant une toxicité moindre.

Ces divers anesthésiques locaux, apparus successivement, furent tout d'abord considérés comme parfaits, puis supplantés par d'autres,

et, à l'heure actuelle, seuls sont restés dans la pratique, à côté de la cocaïne, la stovaïne, la novocaïne, la tropacocaïne, l'anesthésine et l'alypine; par contre, les eucaïnes A et B, l'holocaïne, la nirvanine, les orthoformes sont presque totalement inutilisés.

J'ai eu l'occasion d'étudier successivement, ou de faire étudier par les élèves de M. le professeur Pouchet, ces divers anesthésiques, et, grâce à l'unité de technique expérimentale employée, je puis fournir un ensemble de résultats tout à fait comparatifs.

Action générale, toxicité. — Au point de vue chimique ces six anesthésiques locaux peuvent en raison de leur constitution moléculaire être répartis en trois groupes distincts (1, cocaïne et tropacocaïne; 2, stovaïne et alypine, chlorhydrate de benzoyl diméthylaminopentanol et chlorhydrate de benzoyl tetraméthylaminopentanol; 3, anesthésine et novocaïne, éther éthylique de l'acide paraamidobenzoïque et chlorhydrate de l'acide paraamidobenzoïque diéthylamidoéthanol).

Au point de vue pharmacodynamique, ces divers composés se conduisent tous de la même manière et leur action générale se manifeste par des phénomènes identiques; ils agissent surtout sur le système nerveux central et en particulier sur le bulbe en déterminant à doses toxiques de l'analgésie généralisée, des convulsions tonico-cloniques et finalement la mort par asphyxie d'origine centrale.

Ils ne diffèrent les uns des autres que par leur toxicité plus ou moins élevée et l'intensité de leur action locale sur le sang et les divers tisssus.

Voici, d'après nos expériences, leur toxicité chez les divers animaux :

ANIMAL	MODE D'INJECTON	COCAÏNE	STOVAÏNE	ANESTHÉSINE	NOVOCAÏNE	ALYPINE	EUCAÏNE B
		gr.	gr.	gr.	gr	gr.	gr
Cobaye.	Injection interpéritonéale.	0,08	0,18	0,85-0,90	0,50	0,16	0,24-0,26
Chat. .	Injection interpéritonéale.	0,03	0,11	»	0,45	0,057	»
Chien .	Injection interpéritonéale.	0,05	0,12	0,75	0,48	0,06	»
— .	Injection intra-veineuse.	0,003	0,10-0,12	0,40	0,20	0,002	0,05-0,06
— .	Injection sous-cutanée	0,04	0,12	»	0,45	0,07	0,30-0,35

A faibles doses, ces différentes substances ne possèdent pour ainsi dire pas d'action générale; seule la cocaïne détermine une période d'euphorie avec stimulation nerveuse et musculaire, qui la fait

rechercher par certains malades et les conduit à l'intoxication chronique.

De même, en ce qui concerne l'action sur le cœur et l'appareil circulatoire, il faut faire une distinction très nette entre la cocaïne et les autres anesthésiques locaux.

La cocaïne possède, en effet, une action stimulante sur cet appareil, et, grâce à son pouvoir vaso-constricteur général et local, elle détermine une élévation de la tension sanguine tandis que les autres provoquent, au contraire, toujours un abaissement de la pression.

La stovaïne est celui des autres anesthésiques locaux qui se rapproche le plus de la cocaïne en raison de ses propriétés toni-cardiaques que nous avons mises en évidence, mais elle n'exerce pas d'action sur les vaso-moteurs. Tous les autres déterminent plus ou moins de la vaso-dilatation locale et généralisée.

L'eucaïne B, en plus, est un dépresseur cardiaque assez énergique, et c'est en raison de cette propriété que sa toxicité s'élève considérablement lorsqu'elle est introduite rapidement dans la circulation générale.

Action locale. — Tous les anesthésiques locaux déterminent par contact avec les divers tissus une abolition temporaire des propriétés fonctionnelles du protoplasme vivant. Cette action est absolument générale et s'exerce vis-à-vis de toutes les cellules; quoique son mécanisme intime nous soit encore mal connu, il semble qu'il s'agisse d'une coagulation incomplète et momentanée des albuminoïdes avec modification de la tension osmotique des liquides cellulaires.

En raison de l'action élective plus spéciale de ces substances sur le tissu nerveux sensitif, l'abolition de la sensibilité est le symptôme prédominant, mais cette action s'exerce également sur les nerfs présidant aux fonctions motrices et trophiques et la respiration des tissus est entravée par leur présence.

C'est à un trouble trophique qu'il faut attribuer les phénomènes gangreneux constatés à la suite de l'emploi de solutions concentrées de certains d'entre eux (alypine en solution à 5 °/₀, Brandt). C'est pour cette raison que Spiers utilise la novocaïne pour entraver la nutrition des tissus cancéreux.

Ces phénomènes sont encore plus prononcés et plus fréquents avec l'emploi simultané de l'adrénaline et de ces anesthésiques locaux, l'action vaso-constrictive de cette substance provoquant par ischémie une diminution encore plus accentuée de la vitalité cellulaire

modifiée par l'anesthésique. L'*adrénaline augmente le pouvoir anesthésique de ces différentes substances en concentrant leur action à l'endroit même de l'injection et en empêchant leur diffusion par suite de l'arrêt momentané de la circulation locale par spasme vasculaire.*

Schleich avait obtenu, antérieurement, des résultats analogues en employant des solutions hypotoniques qui ne diffusaient que lentement en raison même de leur constitution physique et maintenaient l'anesthésique plus longtemps *in situ*. Cette dernière méthode était plus inoffensive et presque aussi efficace.

L'expérience nous a montré que les solutions d'anesthésiques habituellement employées (1 à 3 °/₀) ne déterminent pas de processus réactionnels; l'examen histologique du tissu injecté ne permet pas de mettre en évidence de processus d'inflammation, sauf cependant dans certains cas avec l'alypine. Du reste, toutes les solutions employées sont neutres à l'héliantine; même celles de stovaïne, qui rougissent facilement le tournesol, ne sont pas acides en réalité.

Mis au contact de tissus fragiles, certains anesthésiques peuvent les léser. C'est ainsi que la cocaïne employée en ophtalmologie détermine assez souvent un léger dépoli de la cornée; de même, comme j'ai pu le constater avec Scrini, l'alypine et la novocaïne que l'on est obligé d'employer en solution à 5 °/₀ déterminent quelquefois de la desquamation. Avec des solutions à 10 °/₀, Le Brocq a pu constater des phénomènes réactionnels avec presque tous les agents anesthésiques, mais, étant donnée la concentration inusitée de ces solutions, il ne faut pas en tenir compte pour la pratique.

Action sur le sang. — La cocaïne et la tropacocaïne n'exercent aucune action marquée sur les globules rouges, ni *in vitro*, ni *in vivo;* par contre, tous les autres anesthésiques sont susceptibles de les détruire ou tout au moins de modifier leur résistance. La stovaïne, comme l'a montré Launoy, détermine *in vitro* de l'hémolyse sans altération pigmentaire; pour qu'elle se produise *in vivo*, il faut atteindre des doses toxiques d'emblée pour l'animal. L'alypine présente une exagération de ces propriétés hémolytiques.

L'anesthésine détermine une destruction globulaire encore plus intense et s'accompagnant de modification du pigment aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* (Heinz). Il y a à la fois hémolyse et formation de méthémoglobine, comme j'ai pu le constater dans des intoxications expérimentales (Thèse Duplan). La novocaïne peut déterminer les mêmes phénomènes dus à la présence du noyau *p.*-amidophénol.

On a discuté et l'on discute encore pour savoir quel est le meilleur de ces différents corps. La valeur d'un anesthésique dépend à la fois de son pouvoir anesthésique, de sa toxicité et de son action irritante locale. Etant donné l'ensemble de leurs propriétés, seules, d'après nous, resteront dans la thérapeutique la stovaïne et la novocaïne, à côté de la cocaïne, qui sera toujours utilisée malgré sa toxicité et les accidents que cause son pouvoir vaso-constricteur intense. L'alypine est irritante, l'eucaïne B trop toxique, l'anesthésine trop peu soluble.

Étude pharmacodynamique de la Stovaïne (en collaboration avec M. le professeur Pouchet). — *C. R. Ac. Méd.*, 12 juillet 1904.

Contribution à l'étude de la Stovaïne. In *Thèse*, Paris. M. Piedallu. In-8°, 98 p., 3 *planches*. Rousset, 1905.

La stovaïne, ou chlorhydrate de l'éther benzoïque du diméthyl-amino-propanol, découverte par M. Fourneau, paraissait devoir prendre une place importante parmi les médicaments usuels, en raison de son pouvoir analgésique local considérable et de sa faible toxicité; aussi nous a-t-il paru utile d'en faire l'étude pharmacodynamique complète afin de pouvoir donner aux cliniciens des indications nettes et précises relativement au mode d'action de ce médicament sur les différents appareils.

La toxicité de ce corps, comparée à celle de la cocaïne, est beaucoup plus faible. Chez le cobaye, nous l'avons évaluée à 0 gr. 18-0 gr. 20 par kilogramme d'animal, en employant une solution à 1 °/₀, en injection intra-péritonéale. Chez le chien, en injection intra-veineuse, la dose toxique mortelle est de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 par kilogramme d'animal. Il n'y a presque pas de différence entre la toxicité par voie intra-péritonéale et par voie sous-cutanée chez cet animal.

Les phénomènes d'intoxication constatés présentent deux types très distincts, suivant les animaux auxquels on s'adresse. Chez les herbivores, l'intoxication peut revêtir les deux formes. On observe soit de l'analgésie généralisée avec absence presque totale de phénomènes nerveux, soit, au contraire, de l'hyperesthésie avec des convulsions généralisées.

Dans le premier cas, l'animal montre une agitation légère à laquelle fait bientôt suite un affaissement presque complet. L'analgésie est totale, l'animal ne répond plus aux excitations, mais n'est pas paralysé; seuls les mouvements volontaires sont un peu plus lents. En même

temps, la température baisse de 4, 5 et même 6° pendant les quelques heures qui suivent l'injection. Cet état persiste durant six à huit heures, puis les animaux reviennent progressivement à la normale et se rétablissent. Cette forme d'intoxication est rarement mortelle.

Chez un certain nombre d'animaux (chien, chat) plus sensibles aux poisons nerveux, on voit se manifester un tableau symptomatique tout différent.

Immédiatement après l'injection intra-veineuse de 0 gr. 20 d'une solution à 1 °/₀, le chien présente de la gêne respiratoire, quelquefois même un arrêt complet et passager de la respiration. Laissé libre, il titube, cherche à se caler dans un angle ; bientôt il est pris de vomissements, puis il se couche, car il présente de la faiblesse et même de la paralysie du train postérieur. Quelques minutes après, il est pris d'une secousse musculaire généralisée, avec mouvements ambulatoires violents ; surviennent ensuite l'opisthotonos et des convulsions franchement toniques qui marquent la fin de la convulsion proprement dite. L'animal reprend sa respiration qui devient ample, profonde et précipitée. Il cherche alors à se relever ; le train postérieur est paralysé, l'incoordination motrice est manifeste, et il exécute pendant quelque temps des mouvements désordonnés ; enfin, il parvient à se redresser sur ses pattes et à marcher plus ou moins franchement. Une salivation intense marque la fin de cette période ; l'animal se remet progressivement.

Si l'on répète les injections, par dose de 0 gr. 20 à intervalle d'un quart d'heure, on voit, à la suite de chaque injection, se reproduire une crise convulsive analogue. Au fur et à mesure des progrès de l'intoxication, ces crises convulsives se différencient suivant que les diverses parties du système nerveux sont plus ou moins touchées. C'est ainsi que l'on voit se produire, dans la première partie de l'intoxication, des convulsions plutôt cloniques, avec mouvements ambulatoires, de galop, de natation, entremêlées de convulsions tonico-cloniques et toniques.

A une période plus avancée, apparaissent de grandes convulsions, à type nettement épileptiforme, avec contractures toniques, opisthotonos et, plus rarement, pleurosthotonos. Un peu plus tard, ces phénomènes augmentent d'intensité et les crises deviennent subintrantes, l'opisthotonos s'accentue.

Dans la dernière phase de l'intoxication, l'animal présente nettement des convulsions à type strychnique, avec trismus initial et claquements de la mâchoire, des tremblements généralisés, de l'opisthotonos et de

la contracture des membres en extension forcée. Ces crises sont séparées par des intervalles de repos de plus en plus courts pendant lesquels l'animal présente de la polypnée. Il meurt à la suite d'une série de convulsions se succédant presque sans interruption, la respiration s'étant définitivement arrêtée pendant la crise convulsive.

L'insensibilité est complète dès les premières phases de l'empoisonnement. La dilatation pupillaire est portée à son maximum et la cécité est probablement complète pendant la période d'état de l'intoxication. Pendant cette même période, les animaux semblent également avoir des hallucinations.

Dans les intoxications non mortelles, la température se maintient normale ; elle est quelquefois même légèrement augmentée.

Dans les intoxications graves et mortelles, la température est toujours fortement supérieure à la normale, et, sous l'influence des convulsions, elle arrive à atteindre 41° et même 42°.

La stovaïne paraît donc agir comme un poison du système nerveux tout entier; les troubles respiratoires, les vomissements que l'on constate toujours immédiatement après les injections indiquent nettement une action de la substance sur le bulbe. Les convulsions cloniques, les hallucinations, les troubles oculaires paraissent évidemment sous la dépendance d'une excitation des hémisphères cérébraux ; l'incoordination motrice et surtout les mouvements giratoires indiquent nettement un trouble des fonctions du cervelet; les convulsions toniques, l'opisthotonos, les divers autres phénomènes nerveux observés montrent la part prépondérante de la moelle dans la production des accidents, principalement dans les dernières phases de l'intoxication.

L'influence préalable du chloralose retarde mais n'empêche pas les convulsions, à doses toxiques élevées. Les convulsions cloniques ne se manifestent que très faiblement et ce sont presque exclusivement des convulsions toniques qui sont observées dans ce cas.

Le chloroforme, à dose anesthésique, détermine l'arrêt complet des phénomènes convulsifs et paraît atténuer ultérieurement l'intensité des manifestations convulsives, la période d'anesthésie étant terminée.

Le bromure de potassium, ingéré et injecté préventivement pour diminuer l'irritabilité corticale du cerveau, ne paraît pas avoir d'action très nette sur l'apparition et l'évolution des phénomènes convulsifs chez les animaux intoxiqués ultérieurement par de fortes doses de stovaïne.

En raison de ces faits, nous attribuons donc une part prépondé-

rante, dans la production des phénomènes toxiques, à la moelle et au cervelet, le bulbe et les hémisphères cérébraux étant cependant touchés, mais beaucoup moins profondément.

Lorsqu'on a commencé à parler des propriétés physiologiques de la stovaïne, on l'a comparée à la cocaïne et l'on a indiqué qu'elle possédait, contrairement à cette substance, un pouvoir vaso-dilatateur.

Les expériences que nous avons faites sur le chien nous ont montré que toutes les fois que l'on pratique une injection intraveineuse, on voit presque immédiatement la pression baisser de 6, 7 et même 8 centimètres de mercure, suivant la dose injectée, en même temps que le nombre des battements cardiaques s'accroît dans une proportion notable et qu'ils diminuent d'amplitude; mais, si la dose injectée n'a pas été mortelle d'emblée, la pression remonte progressivement, le nombre des contractions diminue, l'intensité redevient promptement normale.

Voulant nous rendre compte de la part prise par le pneumogastrique dans la production de ces phénomènes, nous avons pu constater qu'après l'injection d'une dose non mortelle de stovaïne, l'excitabilité de ce nerf était détruite, non par suite d'une modification de sa conductibilité, l'excitabilité du bout périphérique étant diminuée, mais cependant provoquant encore une chute de la pression avec ralentissement, mais bien par suite d'une modification subie dans ses noyaux d'origine, le bout central excité ne produisant plus aucun phénomène.

Cette action bulbaire concorde avec les autres phénomènes observés, et l'arrêt de la respiration, qui coïncide avec cette chute de pression, dénote aussi une action, primitive et passagère de la substance sur le bulbe.

Aucun des phénomènes observés ne vient confirmer l'existence d'une vaso-dilatation, qui paraît, en outre, en contradiction avec le fait bien établi d'une action toni-cardiaque très accusée.

L'étude de ce médicament sur le cœur de la grenouille nous a montré, en effet, que cette substance n'était pas, à doses même assez fortes, un poison du cœur, mais, au contraire, pouvait être considérée comme un tonique de cet organe. Chez ces animaux, le nombre des contractions cardiaques diminue dans une assez forte proportion, mais l'énergie des systoles et l'amplitude des diastoles augmentent de plus du double, tout en restant toujours régulières. Ce n'est qu'à des doses toxiques mortelles qu'après cette période on voit survenir un ralentissement progressif, des intermittences, de la diminution d'énergie, et finalement l'arrêt en systole avec contracture du myocarde.

L'étude de la contraction musculaire chez la grenouille et divers animaux nous a montré qu'à la suite de l'intoxication il se produisait un affaiblissement progressif, puis la perte de l'excitabilité des nerfs moteurs, et qu'en même temps on pouvait constater une disparition, également progressive de la contractilité musculaire.

Appliquée localement sur un nerf moteur, la stovaïne en solution à 4 p. 100 abolit les propriétés conductrices du nerf, qui devient inexcitable. Si on le lave avec une solution tiède de sérum physiologique, ses propriétés reviennent lentement. Cette section physiologique du nerf est beaucoup moins nette qu'avec la cocaïne.

Ces divers résultats nous ont conduit à penser qu'en dehors de son action centrale sur le système nerveux, cette substance devait posséder une action inhibitrice sur les diverses cellules vivantes avec lesquelles on la met en contact. Elle possède une influence retardante considérable sur la nutrition, et l'abaissement thermique constaté chez certains animaux n'est pas seulement d'origine nerveuse. Les propriétés antiseptiques remarquables que nous lui avons trouvées tendent également à justifier cette conception.

En résumé, la stovaïne doit être classée dans le groupe des analgésiques locaux, et elle possède, en outre, à faible dose, des propriétés antithermiques manifestes.

Son action pharmacodynamique est analogue à celle de la cocaïne, elle abolit les propriétés vitales des cellules avec lesquelles elle vient en contact et agit comme poison du système nerveux central.

Sa toxicité, beaucoup plus faible que celle de la cocaïne, son action tonique sur le cœur, son pouvoir analgésique considérable, ses propriétés antiseptiques en font un médicament auquel on peut prédire un bel avenir au point de vue thérapeutique.

III. — CARDIO-VASCULAIRES

Action cardio-vasculaire des produits de dédoublement des albuminoïdes. — Acides monoaminés. — *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 75.

Contribution à l'étude physiologique de quelques acides aminés. In *Thèse*, Paris, J. Vayanos. In-8°, 90 p. 4 *planches*. Rousset, 1907.

L'action exercée par les peptones sur l'appareil circulatoire a fait l'objet de nombreux travaux, mais aucune étude systématique des pro-

duits de désintégration de ces complexes n'a encore été réalisée, sauf en ce qui concerne quelques-uns d'entre eux, comme, par exemple, les dérivés xanthiques. D'autre part, les pharmacologues envisagent, à l'heure actuelle, la possibilité pour certains médicaments d'exercer leur action pharmacodynamique en combinaison avec ces produits de dédoublement. En particulier, comme nous l'avons montré avec M. le professeur Pouchet (In *Thèse* Tschayan, Paris, 1907), les iodiques seraient susceptibles de circuler et d'agir en combinaison avec des groupements cycliques organiques, avec la tyrosine, par exemple, formant ainsi des combinaisons actives analogues à l'acide gorgonique.

Un travail récent de Baglioni et de G. Frederico attribue à l'urée une action tonique sur le cœur. Cette action est en réalité très faible et difficile à mettre en évidence; par contre, celle des acides aminés, importants générateurs d'urée dans l'économie, est nulle, du moins pour la plupart d'entre eux. Le glycocolle, la leucine, l'alanine, l'acide aspartique injectés par voie intra-veineuse en quantité même assez considérable (50 à 60 centigr. par kilogramme) n'ont déterminé que des modifications cardio-vasculaires pour ainsi dire insignifiantes.

On constate cependant un abaissement de la pression sanguine, une diminution du nombre des battements cardiaques et une augmentation de leur énergie, persistant un certain temps après l'injection et pouvant durer plus d'une heure avec la leucine et l'acide aspartique injectés à la dose de 50 centigr. par kilogramme.

Cette inactivité physiologique était à prévoir, étant donnée l'importance de ces produits parmi ceux de dédoublement des albuminoïdes de nos aliments. On a, du reste, pu utiliser certains d'entre eux (leucine) comme aliments azotés.

Par contre, les éthers du glycocolle présentent un intérêt particulier et se différencient nettement des acides aminés. On savait déjà que le phénylglycocolle se conduit dans l'organisme comme une aniline et est doué de propriétés énergiquement toxiques. Nous avons spécialement expérimenté avec le chlorhydrate de méthylglycocolle et le chlorhydrate d'éthylglycocolle. Ces deux corps, surtout le premier, se décomposent lentement et difficilement dans l'économie. On a même prétendu que la sarcosine (méthylglycocolle) était éliminée en presque totalité en nature par l'urine (Baumann et Mering); depuis, on a reconnu qu'une certaine quantité était dédoublée et éliminée à l'état d'acide aminobenzoïque (Schultz).

Ces composés sont actifs sur l'appareil circulatoire et déterminent

à la suite de leur injection intra-veineuse une élévation de la pression sanguine avec diminution du nombre, mais augmentation considérable de l'énergie des contractions cardiaques. Cette période de stimulation cardiaque dure de trente à quarante minutes suivant les doses employées, puis elle fait place à de l'accélération des battements du cœur, la pression restant toujours élevée ; enfin, si les doses sont considérables, cette accélération s'atténue progressivement en même temps que la pression s'abaisse au-dessous de la normale. Ces phénomènes sont dus en partie à une action tonique exercée par la substance sur le myocarde, mais aussi à l'excitation du pneumogastrique et des centres vaso-moteurs.

A côté de cette action tonique exercée sur l'appareil circulatoire, il faut également signaler le pouvoir diurétique assez considérable de ces corps. Cette propriété doit être attribuée en grande partie à l'action qu'ils exercent sur l'épithélium rénal lors de leur élimination par cette voie. Le chlorhydrate d'éthylglycocolle est plus actif à ce point de vue que la sarcosine, mais il ne détermine cependant pas de lésion appréciable du rein, même à la suite de l'emploi de doses fortes et prolongées.

Ces corps sont pour ainsi dire dénués de toxicité.

Le remplacement de l'halogène dans ces chlorhydrates par le brome ou l'iode leur communique des propriétés qui permettent de les rapprocher de celles des bromures et des iodures, mais avec cette différence que la mise en liberté de l'halogène s'opère d'une façon lente et prolongée, l'élimination et le dédoublement de ces composés dans l'organisme étant eux-mêmes assez longs à s'effectuer.

Action cardio-vasculaire de l'Adrénaline (6 *planches*). — *C. R. Soc. Thérap.*, 27 mars 1903.

Ce travail, exécuté dès le début de l'apparition de ce médicament, avait surtout pour but d'examiner les diverses préparations vendues sous le nom d'adrénaline, et de vérifier leur activité et leur toxicité comparativement à une adrénaline cristallisée type, que nous avions vérifiée chimiquement.

Nous avons pu constater que ces divers produits étaient fort différents et surtout que les solutions conservées en flacons colorés, à l'abri de l'air, prenaient une coloration rose et perdaient progressivement leur pouvoir vaso-constricteur.

Nous avons déterminé la toxicité de l'adrénaline cristallisée pour le cobaye à 0 gr. 001-0 gr. 0015 pour 10 K° d'animal. Les solutions commerciales nous ont donné des résultats variant de 0 gr. 0023 à 0 gr. 0037. Chez le chien, nous avons fixé la dose toxique à 0 gr. 0036 par 10 K° en injection intra-veineuse.

Nous avons également attiré l'attention sur la possibilité de titrer ces préparations d'adrénaline par la constatation de l'hypertension déterminée par ce médicament, montrant qu'avec des doses fortes, l'action hypertensive se prolonge plus longtemps qu'avec des doses faibles, mais que l'augmentation de la pression n'est pas exactement proportionnelle à la dose injectée.

Enfin, nous avons mis en garde les praticiens contre l'emploi intempestif de ce nouveau médicament, montrant qu'à la vaso-constriction intense qu'il détermine fait suite une vaso-dilatation paralytique qu'une nouvelle application ne peut plus vaincre. Les faits sont venus confirmer nos expériences et l'adrénaline n'est plus employée que dans des circonstances nettement déterminées, lorsqu'on n'a besoin que d'une vaso-constriction passagère.

Action de la Choline sur la pression artérielle (en collaboration avec A. Desgrez). *C. R. Ac. Sc.*, 13 janvier 1908.

Sur l'action de la Choline. *C. R. Soc. Biol.*, LXVII, 251. 1909.

Sur la recherche de la Choline dans le pancreas et la glande thyroïde (en collaboration avec M. Blanchetière). *C. R. Soc. Biol.*, LXVII, 249. 1909.

On sait que la choline est une base très répandue dans l'économie animale où elle se rencontre à l'état libre et surtout sous forme de combinaisons complexes. Doit-on seulement considérer cette base comme un déchet dont la destruction importe à l'économie ou peut-on l'envisager comme utile, par elle-même ou par ses dérivés, au fonctionnement normal de l'organisme ? A. Desgrez avait signalé l'excitation exercée par la choline sur les sécrétions salivaire, pancréatique et rénale. A la suite d'observations faites par nous sur l'abondance relative de la choline dans les produits de traitement des capsules surrénales pour la fabrication de l'adrénaline, nous avons cru devoir rechercher également l'influence exercée par cette base sur la pression artérielle.

Nos expériences ont été effectuées sur un grand nombre de chiens auxquels nous avons injecté, par voie intraveineuse, des quantités de

choline, base libre ou chlorhydrate, variant entre 4 millig. et 5 millig. par kilogramme d'animal. Ces animaux avaient été préalablement endormis par injection de chloralose à la dose de 0 gr. 10 par kilogramme.

Aussi bien avec la base libre fraîchement mise en solution qu'avec son chlorhydrate, on observe immédiatement une chute rapide de la pression sanguine, atteignant 4 cm. à 5 cm. de mercure et durant de une minute à une minute et demie. Ce fléchissement de la pression artérielle s'accompagne d'une accélération des battements du cœur, qui diminuent d'amplitude.

La pression sanguine remonte ensuite progressivement, pour revenir lentement à sa valeur initiale. Ultérieurement, on peut constater un abaissement prolongé de la pression, qui se maintient quelque temps à 2 cm. environ au-dessous de la normale. Pendant cette période, les battements du cœur sont ralentis et leur amplitude augmente en proportion même de leur ralentissement.

Si l'on injecte, en effet, des doses doubles des précédentes, 10 millig. par kilogramme, il se produit, à la suite d'une chute immédiate et très courte de la pression, un relèvement de la courbe, et en même temps une accélération des battements cardiaques, qui diminuent d'énergie, et une accélération des mouvements respiratoires, qui deviennent spasmodiques et s'accompagnent de convulsions toniques. Ce qui démontre qu'avec des doses élevées de choline les convulsions sont dues à une hyperexcitabilité du système nerveux bulbo-médullaire, c'est qu'elles cessent rapidement sous l'influence des dépresseurs de cet organe.

Nous nous sommes demandé également quelle serait l'influence de l'adrénaline et de la choline injectées simultanément dans l'économie. Nous avons pu observer que, par injection de chlorhydrates de choline et d'adrénaline associées à doses convenables, 1/4 de millig. d'adrénaline et 10 centig. de choline pour un chien de 12 K^{os}, on n'obtient aucun changement marqué de la pression artérielle, mais seulement des modifications du rythme et de l'énergie cardiaques. En augmentant la dose de choline, on peut même obtenir une prédominance de son action propre, c'est-à-dire un abaissement de la tension artérielle. Cet antagonisme paraît s'étendre à l'influence de la choline sur les sécrétions et à sa toxicité. Il ne se manifeste pas sensiblement vis-à-vis de l'action excitante bulbo-médullaire exercée par des doses élevées de choline : les phénomènes convulsifs sont aussi fréquents, aussi énergiques.

La choline paraît donc se comporter comme un antagoniste partiel de l'adrénaline.

Notre travail suscita de nouvelles recherches qui ne furent confirmatives que sur certains points et, en particulier, V. Pachon et H. Busquet ont publié des tracés montrant, au contraire, l'action hypertensive de la choline après une période d'hypotension passagère, identique à celle que nous avions signalée. Ils nient l'action antagonistique de la choline vis-à-vis de l'adrénaline, qui est pourtant admise par Lehmann, et s'expliquent cette différence par l'impureté des produits employés et leur mélange à de la névrine, ce qui n'est pas démontré. Je crois, plutôt, qu'il y a lieu de faire état des doses et de la dilution des solutions injectées, et aussi, comme j'ai pu le constater, de la variabilité de réactivité propre des animaux, qui peuvent dans certains cas présenter une hypertension passagère à la suite de l'hypotension du début.

D'autre part, Gautrelet, étendant les conclusions de notre travail, a cherché à caractériser la choline dans les divers organes glandulaires et a attribué le pouvoir hypotenseur des extraits alcooliques de ces glandes à la présence de ce corps dans ces extraits.

Ses conclusions ne concordent ni avec les recherches chimiques, ni avec les recherches physiologiques que nous avons instituées. Nous avons montré, avec Blanchetière, que le pancréas ne contient pas de choline libre, que la glande thyroïde n'en contient que des traces. En tout cas, les quantités minimes de choline libre que l'on peut déceler sont totalement insuffisantes pour qu'on puisse leur attribuer le pouvoir hypotenseur marqué, que l'on reconnaît à la glande thyroïde.

Les réactions micro-chimiques sont des plus contestables. Le traitement par le chlorure de platine que Gautrelet fait subir à ses extraits alcooliques n'enlève pas que la choline, mais encore une foule d'autres substances; leur inactivité sur la pression à la suite de cette opération ne prouve rien.

L'expérimentation physiologique montre nettement que l'hypotension déterminée par l'injection de choline et par injection d'extraits glandulaires ne se produit pas d'une façon identique. Comme je l'ai signalé, avec la choline, la chute rapide de la tension s'accompagne d'une accélération des battements cardiaques qui diminuent d'amplitude et ne reprennent leur intensité qu'en même temps que la pression remonte; avec le suc de glande thyroïde fraîche, cette chute de pression s'accompagne, au contraire, d'une augmentation d'amplitude et d'un ralentissement très marqué des battements cardiaques auxquels succède (au bout de trois minutes) de l'accélération avec diminution d'ampli-

tude. Ces phénomènes s'obtiennent à la suite d'injection de 2 à 4 cm³ de suc frais, c'est-à-dire avec des doses ne pouvant contenir que des quantités infinitésimales de choline. Le mécanisme et la cause de la chute de pression dans ces deux cas ne sont donc pas du tout les mêmes.

Action pharmacodynamique de la Caféine et de la Théophylline (en collaboration avec le M. professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 14 octobre 1903.

Ces expériences comparatives entre la caféine et la théophylline synthétique ou théocine ont été faites à la suite des travaux de Thomas et Dreser, qui avaient prétendu que cette dernière substance était fort peu toxique, qu'elle n'exerçait aucune action sur le cœur, mais agissait uniquement, comme diurétique par action sur l'épithélium rénal.

De nombreuses expériences nous ont permis de fixer à 0 gr. 20 par kilogr. d'animal la dose toxique de la théocine chez les cobayes et les lapins, par voie gastrique et par voie péritonéale. Chez le chien, par voie d'injection intraveineuse en solution à 2 °/₀, elle est de 0 gr. 10 par kilogr. En conséquence, cet équivalent toxique est sensiblement le même que celui de la caféine.

Le tableau symptomatique de l'intoxication par la théophylline se rapproche beaucoup de celui de la caféine; il en diffère cependant en ce que les phénomènes convulsifs se montrent avec une intensité beaucoup moindre; avec la théobromine, ces accidents sont encore moins nets.

L'action de la théophylline est, sinon identique, aussi voisine que possible de l'action de la caféine sur la circulation. En particulier, l'action sur le myocarde est complètement superposable, et l'emploi de la théocine impose au praticien une surveillance constante et très minutieuse des malades, afin d'éviter les accidents cardiaques qui ont été quelquefois signalés à la suite de l'emploi de la caféine.

La caféine, en circulation artificielle à 1 p. 4.000, agit comme l'eau bouillante sur le muscle cardiaque : elle tétanise et contracture presque instantanément les muscles et détermine la mort d'une façon pour ainsi dire immédiate. Sous l'influence d'une très faible dose et à un degré de dilution beaucoup plus considérable, 1 p. 10.000, on observe, avec la caféine comme avec la théocine, une accélération graduelle du rythme cardiaque, et cela malgré l'intervention préalable de l'atropine.

Contrairement à ce que l'on constate avec la digitaline, la caféine n'entrave que très faiblement les appareils modérateurs du cœur, mais, au contraire, agit fortement sur les appareils accélérateurs. Cette action, exercée sur les ganglions accélérateurs de l'orifice veineux, du sillon auriculo-ventriculaire, se met facilement en évidence chez la grenouille.

Chez les animaux à sang chaud, les résultats expérimentaux, avec ces deux médicaments, sont pour ainsi dire calqués l'un sur l'autre, en ce qui concerne l'action sur le myocarde, la tension sanguine et l'appareil respiratoire. Quelques minutes après l'injection de théocine, on observe une augmentation très considérable de l'amplitude des mouvements respiratoires; en même temps qu'une élévation dans l'état moyen de la pression sanguine, on constate une accélération du rythme des contractions cardiaques, qui diminuent d'énergie. A une phase plus avancée, on voit se produire des oscillations considérables de la tension sanguine, qui s'élève de 4 cm. à 4 cm. 5 de mercure, mais en même temps apparaît déjà un indice de la tendance à la contracture myocardique que l'on observe dans les mêmes conditions avec la caféine et que va produire la théocine avec une intensité presque aussi considérable. L'animal est pris de secousses convulsives d'une grande intensité, avec tétanos respiratoire, diminution très considérable de l'énergie systolique, avec de grandes oscillations de la tension sanguine. A une phase encore plus avancée de l'intoxication, on voit s'établir de la dyspnée, la tension baisse et les contractions s'accélèrent de plus en plus en même temps qu'elles diminuent d'intensité.

A l'autopsie des animaux, on trouve toujours un myocarde complètement contracturé.

L'action de la théocine sur les muscles striés se traduit par des phénomènes semblables à ceux déterminés par la caféine, et l'on voit se produire, successivement, une augmentation de l'excitabilité musculaire directe et indirecte, puis une période de contracture transitoire et de rigidité musculaire, enfin, des convulsions toniques avec tétanos, auxquelles font suite la diminution progressive, puis la perte de l'excitabilité.

Malgré son action intense sur le myocarde, la théocine constitue un médicament précieux, car nous ne possédons, à l'heure actuelle, aucune substance déterminant avec une pareille intensité les phénomènes de diurèse; mais, contrairement à ce qui a été avancé par Dreser, la théocine

exerce une action fortement irritante sur le rein, dont elle lèse l'épithélium glomérulaire et celui des tubuli.

Dans ces conditions, la surveillance du malade auquel on administre de la théocine doit être au moins aussi étroite que lorsqu'on lui a administré de la digitaline, et ce médicament ne paraît pas être appelé à remplacer la théobromine, dont elle n'est qu'un succédané plus soluble. Ces prévisons se sont réalisées, et après quelques accidents retentissants, la théocine a été presque totalement abandonnée, du moins en France.

Recherches sur l'action pharmacodynamique du Cyclohexane et de quelques-uns de ses dérivés (en collaboration avec A. Brissemoret). — *C. R. Ac. Sc.*, 20 juillet 1908.

Ces recherches ont été entreprises pour vérifier le principe énoncé par Brissemoret (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXIV, 1908, p. 253) :

« Le sens de l'action pharmacodynamique d'un composé organique non azoté est orienté par la fonction de support, c'est-à-dire par l'hydrocarbure. »

Pour cette vérification, nous avons utilisé la série du cyclohexane, parce que des alcools de cette série, la quercite et les inosites, existent chez un grand nombre d'êtres vivants, et nous avons tenté de caractériser l'action sur le cœur de divers représentants de cette série, parce que l'inosite, élément normal de la fibre musculaire, est, dit-on, plus abondamment contenue dans le muscle cardiaque.

Nous avons employé pour nos recherches, le cyclohexane C^6H^{12} en solution aqueuse saturée, le cyclohexanol $C^6H^{11}OH$ en solution aqueuse saturée, la quercite $C^6H^7(OH)^5$ en solution aqueuse à 0,5 et à 1 °/₀₀, l'inosite *i*, $C^6H^6(OH)^6$, en solution aqueuse à 0,5 et à 1 °/₀₀; nous avons opéré sur le cœur de lapin, isolé par la méthode de Langendorff et irrigué avec du sérum de Locke auquel nous ajoutions les substances à expérimenter.

Dans ces conditions, la quercite et l'inosite *i* en solution à 0,5 °/₀₀ déterminent l'accélération des mouvements cardiaques et augmentent leur énergie. En solution à 1 °/₀₀, après une phase analogue de renforcement, ces deux corps produisent du ralentissement du cœur, des irrégularités, une tendance à la contracture, des périodes d'accélération, avec systoles incomplètes et finalement l'arrêt du cœur en systole, dur, contracturé, inexcitable.

Avec le cyclohexane et surtout le cyclohexanol, la prédominance des phénomènes nerveux, déterminant les irrégularités, est assez accentuée pour masquer presque complètement les manifestations musculaires que nous avions constatées avec les alcools précédents.

L'expérimentation faite avec le cyclohexane (40 cm³ de solution aqueuse saturée dans 1 litre de sérum de Locke) met très nettement en relief les caractères communs de l'action pharmacodynamique de ces différentes substances : contracture du myocarde, phénomène contemporain d'une période d'accélération cardiaque et qui amène l'arrêt du cœur en systole; apparition précoce d'irrégularités cardiaques se traduisant par une dissociation du rythme des contractions auriculaires et ventriculaires, les premières conservant leur rythme normal, les secondes ne s'effectuant que toutes les trois ou sept systoles auriculaires; plus tard, apparaissent des systoles bigéminées avec une systole normale énergique suivie d'une systole incomplète; c'est à ce moment que le muscle se contracture, puis le rythme ventriculaire coïncide avec le rythme auriculaire, tous deux accélérés, et cet état persiste jusqu'à l'arrêt final du cœur.

Les troubles du rythme cardiaque sont beaucoup plus marqués avec le cyclohexanol qu'avec le cyclohexane et plus encore qu'avec la quercite et l'inosite, et les accidents toxiques évoluent d'autant plus rapidement qu'on substitue le cyclohexane à la quercite et à l'inosite *i* et le cyclohexanol au carbure.

En résumé, le cyclohexane excite fortement les appareils nerveux intracardiaques et contracture le myocarde; le cyclohexanol agit plus fortement encore que le cyclohexane sur le système nerveux cardiaque et contracture prématurément le myocarde; au contraire, les manifestations musculaires produites par la quercite et l'inosite *i* sont plus apparentes parce que leur action nerveuse est plus atténuée que celle des deux corps précédents.

L'action qu'exercent sur le cœur le cyclohexanol, la quercite et l'inosite *i* est donc due au squelette hydrocarburé qui leur est commun, mais l'introduction dans l'hydrocarbure d'un seul groupement fonctionnel alcool exagère l'action nervine; par contre, l'accumulation dans le cyclohexane de plusieurs groupements fonctionnels alcool diminue la toxicité, l'irritation nerveuse et favorise l'action tonimyocardique.

Ces résultats n'ont pas seulement un intérêt théorique, l'existence de la quercite et des inosites dans le monde vivant permet d'envisager

leur rôle biologique en recherchant, d'une part, dans quelle mesure ils président au fonctionnement des organes qui en renferment, d'autre part, quelles modifications ils peuvent imprimer à l'organisme animal à titre d'agents pharmacodynamiques.

Cette partie du rôle biologique de la quercite et des inosites peut seule être discutée actuellement; nos expériences montrent, en effet, que ces corps, considérés jusqu'ici comme des substances inertes, possèdent une toxicité qui n'est pas négligeable.

Pour la quercite, il semble que certains des phénomènes morbides connus en pathologie vétérinaire sous le nom de *mal de brou* lui soient imputables.

L'inosite existe dans beaucoup de produits utilisés en médecine comme stimulants de l'activité musculaire : l'extrait de viande, l'extrait de feuilles de noyer, l'extrait de gui, la cochenille. Il faut, croyons-nous, dans l'action sur la fibre musculaire de ces différentes substances, et notamment de celle du gui, réserver une part à l'inosite. Cette action permettrait d'expliquer pourquoi la dépression de l'activité cardiaque produite par la saponine du gui est atténuée lorsqu'on emploie l'extrait de gui frais et pourquoi cette dernière préparation a été signalée comme étant susceptible de fournir des résultats thérapeutiques dans les cas d'inertie utérine.

Note sur l'action pharmacodynamique du Bornéol et des éthers du bornéol (en collaboration avec M. le Professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*

Contribution à l'étude chimique et physiologique des éthers du Bornéol. — In *Thèse*, Paris, M. Legras. In-8°, 78 p., *4 planches*, Rousset 1905.

Le bornéol et surtout ses éthers ont été peu étudiés jusqu'ici, et les quelques auteurs, comme Stockmann, Pellacani, Lapin, qui s'en sont occupés ne sont pas d'accord sur bien des points de son action pharmacodynamique.

Le bornéol et ses éthers possèdent, à l'intensité près, les mêmes propriétés physiologiques, et nous avons pu, encore une fois dans cette étude, vérifier la loi émise par Brissemoret : en chimie comme en pharmacodynamie, la fonction éther est une fonction dérivée; elle peut avoir une influence sur l'intensité d'action d'un composé organique, mais elle ne lui confère pas cette action.

Dans ce cas, c'est l'action du bornéol sur le système nerveux qui est exaltée, et la molécule acide qui lui est liée ne paraît pas avoir d'action réelle par elle-même. Les formiate, acétate, propionate, valérianate de bornéol possèdent les mêmes propriétés physiologiques avec une intensité à peu près égale ; on ne constate que des différences de détails.

Le formiate est beaucoup plus irritant que les autres éthers; l'acétate paraît proportionnellement un peu plus actif que le valérianate, par exemple, peut-être à cause de sa teneur un peu plus forte en bornéol. La molécule acide valérianique est inactive, et elle ne provoque par sa liaison avec le bornéol absolument aucun changement particulier dans l'action physiologique du corps résultant de l'éthérification.

Le bornéol est toxique pour les cobayes à la dose de 0 gr. 80 à 0gr. 90 par kilogramme; chez les chats qui sont très sensibles à son action, la dose est de 1 gramme à 1 gr. 10 par kilogramme ; chez le chien, pour obtenir la mort, il faut donner des doses de 1 gr. 50 à 1 gr. 75 par kilogramme. Chez ces derniers animaux, le bornéol a été donné par voie gastrique, en solution dans l'huile, en raison de son insolubilité dans la plupart des véhicules.

La toxicité des éthers du bornéol est, en général, légèrement diminuée; c'est ainsi que pour l'acétate elle est de 1 gr. 10 pour le cobaye, d'environ 1 gr. 20 à 1 gr. 30 pour le chat.

Ces corps agissent surtout sur le système nerveux central.

Chez les animaux à sang froid, on voit rapidement se produire de la paralysie du système nerveux central, les nerfs et les muscles restant encore excitables électriquement pendant un certain temps.

Chez les animaux à sang chaud, chez le chien en particulier, de petites doses déterminent des phénomènes d'excitation nerveuse, puis, si les doses sont suffisantes, de la parésie, ensuite de la paralysie vraie; la sensibilité disparaît la première, puis la motricité, puis enfin la réflectivité. Chez certains animaux sensibles, chez les chats en particulier, on voit, au lieu de la paralysie, se manifester, au contraire, de l'hyperexcitabilité nerveuse, des tremblements, de l'incoordination motrice et des convulsions tonico-cloniques. Contrairement à ce qu'on a dit jusqu'ici, le système nerveux tout entier est touché par le bornéol, et les convulsions du train postérieur se produisent même chez un animal à moelle sectionnée.

Les éthers du bornéol possèdent cette même action sur le système nerveux, mais elle est plus intense encore et les phénomènes convul-

sifs, les tremblements généralisés, peuvent se manifester chez les divers animaux, en particulier chez le chien, ce qui ne se produit jamais chez ce dernier avec le hornéol. Les phénomènes d'excitation se limitent à la première période de l'intoxication et font bientôt place à des phénomènes paralytiques.

L'action du bornéol sur la circulation se rapproche beaucoup de celle du camphre, c'est un toni-cardiaque. Il provoque rapidement chez la grenouille une augmentation considérahle de l'énergie cardiaque avec ralentissement des battements. Il ne paraît pas agir, même à dose forte, comme un toxique du cœur, et cet organe est toujours l'*ultimum moriens* et ne s'arrête qu'après la respiration.

Chez les animaux à sang chaud, à dose faible, on constate également du ralentissement avec augmentation de l'énergie, des contractions cardiaques ; la pression sanguine n'est pour ainsi dire pas modifiée ; à doses plus considérables, on voit se produire à la suite de cette période de ralentissement une période d'accélération considérable, mais également sans changement notable de la pression qui ne baisse qu'à la période prémortelle.

On a tenté d'utiliser ces éthers du bornéol en thérapeutique comme sédatifs du système nerveux, comme antispasmodiques et aussi comme analgésiques.

Il faut employer, chez l'homme, 0 gr. 50 à 0 gr. 75 d'acétate de hornéol pour provoquer la sédation du système nerveux et par suite une action hypnotique. Ces éthers possèdent des propriétés analgésiques qui en permettent l'emploi même dans les insomnies douloureuses ; enfin leurs propriétés toni-cardiaques sont intéressantes, car la plupart des hypnotiques sont, au contraire, des dépresseurs du cœur. Le seul inconvénient de ces éthers, c'est qu'ils sont absorbés très lentement dans l'estomac, et produisent une action irritante pour l'appareil digestif, aussi, lorsqu'on voudra les prescrire, faudra-t-il les diluer dans l'huile qui atténue cette action.

IV. — MODIFICATEURS DE LA NUTRITION

Action du Phosphore sur la circulation (en collaboration avec M. le Professeur Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 11 février 1906.

L'étude du phosphore en nature sur la ciculation a été faite surtout au point de vue toxicologique et l'on attribuait à la dégénérescence rapide du myocarde la plupart des troubles circulatoires constatés. Nous avons montré que l'action exercée sur le système nerveux central joue le principal rôle dans la production des phénomènes. En raison de l'insolubilité du phosphore dans l'eau et les solutions physiologiques, nous avons été obligé de recourir à l'emploi de solutions huileuses de phosphore récemment préparées et employées en injection intrapéritonéale. L'absorption par cette voie se fait régulièrement et assez rapidement; le phosphore est absorbé à l'état de nature et n'est pas oxydé avant son entrée dans le torrent circulatoire; malheureusement, on n'est jamais fixé très exactement sur la quantité réelle de phosphore absorbée.

Quoi qu'il en soit, avec des doses de 1 milligr. de phosphore par kilogramme d'animal, en injection intrapéritonéale, le phosphore agit comme un toni-cardiaque; il augmente considérablement l'énergie cardiaque, provoque en même temps un léger ralentissement des battements et une légère augmentation de la tension sanguine.

Avec 2 milligr. par kilogramme, on constate d'abord une période d'accélération cardiaque, avec conservation de l'énergie primitive et élévation légère de la pression sanguine, puis on voit survenir un ralentissement des battements, mais l'amplitude des contractions cardiaques devient beaucoup plus considérable, la pression restant toujours élevée. A cette période, surviennent des tremblements et des convulsions généralisées, de l'accélération respiratoire avec gêne de la respiration qui devient spasmodique, le diaphragme ayant une tendance à rester contracturé en inspiration. Ces phénomènes se prolongent pendant très longtemps, vingt-quatre à trente-six heures; ce n'est que tardivement, à la suite de l'établissement d'une paralysie progressive, que l'on voit se produire une baisse de la tension sanguine, un affaiblissement des contractions cardiaques, et, enfin, l'arrêt de la respiration, puis l'arrêt du cœur.

L'abaissement de la tension sanguine est surtout due à la paralysie des vaso-moteurs, le cœur ne présente pas d'irrégularités et il conserve encore une certaine énergie jusqu'à la fin de l'intoxication.

On a voulu faire du phosphore un paralysant du cœur exerçant son action sur le myocarde, même non dégénéré, et sur les ganglions automoteurs du cœur. L'action dégénérative du phosphore sur le cœur est évidemment à mettre en ligne de compte; mais, pour nous, l'action toxique du phosphore, dans les intoxications aiguës, détermine surtout une paralysie du système nerveux central, paralysie précédée par une période d'excitation plus ou moins intense, qui se traduit à doses thérapeutiques, à doses toxiques, par l'action tonique exercée sur la circulation et la nutrition, par les modifications circulatoires signalées, la paralysie des vaso-moteurs, les tremblements et les convulsions.

La mort, dans les intoxications aiguës, rapides, se produit par paralysie respiratoire, le cœur continue à battre pendant un certain temps et cette période peut être prolongée par la respiration artificielle.

L'affaiblissement cardiaque constaté doit être, en grande partie, mis sur le compte de la paralysie des vaso-moteurs, la compression de l'aorte abdominale provoquant encore une augmentation des battements cardiaques, avec élévation de la pression à la période prémortelle. L'excitation électrique du pneumogastrique et des accélérateurs du cœur est encore positive à cette période; l'excitation directe du cœur arrêté provoque également quelques contractions, mais pendant un temps très court après cet arrêt. L'examen histologique nous a montré que la fibre cardiaque n'était nullement dégénérée, la mort étant survenue quatre heures après l'injection.

Action des composés phosphorés organiques sur la circulation (avec la collaboration de M. le professeur G. Pouchet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 13 décembre 1903, 11 février 1906.

Les pharmacologues qui se sont occupés de l'action des différents médicaments phosphorés organiques ont été presque tous arrêtés par l'action stimulante exercée par ces composés sur la nutrition de l'individu, action se traduisant objectivement par une augmentation du poids du corps, par une amélioration de l'activité nerveuse et du tonus musculaire, par une élévation du taux de l'hémoglobine, tous phénomènes indiquant une exagération des synthèses assimilatrices sous l'influence du médicament.

Aussi se sont-ils surtout attachés à l'étude des échanges nutritifs et ont-ils mis en évidence une rétention plus marquée d'acide phosphorique, une utilisation plus complète des albuminoïdes et des hydrates de carbone, une désassimilation moins considérable des matériaux azotés.

L'action exercée par ces composés sur la circulation avait jusqu'ici complètement échappé aux expérimentateurs, et c'est à peine si, accidentellement, De Cyon et Barbera ont cherché à élucider cette question. Encore, ont-ils utilisé les phosphates minéraux solubles et ont-ils été obligés d'injecter des solutions tellement hypertoniques que leurs résultats expérimentaux sont forcément sujets à caution.

Pour éviter cet inconvénient, nous avons employé la *protyline*, albuminoïde phosphoré facilement assimilable dans l'économie et qui nous permettait, en raison de sa solubilité, d'opérer dans de bonnes conditions expérimentales.

Immédiatement après l'injection, on voit se produire une chute brusque de la pression sanguine, avec accélération et diminution d'énergie cardiaque, puis, lorsque la pression est tombée à son minimum, ralentissement avec quelques irrégularités.

Cet ensemble de phénomènes est dû à une action irritante inévitable, exercée par la solution lors de son arrivée au contact de l'endocarde. Elle est très passagère, et ne se reproduit pas ou presque pas, lors d'injections subséquentes. Peu à peu, si la dose a été faible, on voit la pression sanguine remonter régulièrement, le cœur reprend de l'énergie et, en même temps, il s'accélère considérablement. Si les doses sont un peu plus considérables, on voit l'accélération s'accentuer (plus du double de la normale), mais, dans ce cas, la pression sanguine ne remonte que lentement et beaucoup plus tardivement lorsque l'accélération commence à se calmer.

Chez le chien chloralosé, après section des pneumogastriques, on constate une accélération plus importante, la pression sanguine baisse moins; par contre, l'énergie cardiaque est très diminuée par suite de l'accélération qui ne permet pas au cœur de se remplir complètement.

Si l'on injecte des doses progressivement croissantes, on voit, à la suite de l'injection, se produire un ralentissement marqué des contractions cardiaques avec augmentation de l'énergie, puis, très rapidement, du pouls bigéminé, qui s'atténue progressivement, mais fait bientôt place à de magnifiques courbes de Traube-Hering.

Ces divers phénomènes s'expliquent en admettant que la protyline

agit comme un excitant des appareils accélérateurs du cœur, à doses faibles, et à la fois des appareils accélérateurs et des appareils modérateurs, à doses fortes. Pour ces derniers, l'excitation porte sur les extrémités nerveuses périphériques.

En étudiant l'action sur la circulation des acides nucléiniques, composés beaucoup plus simples que la protyline, nous avons pu arriver à des résultats tout à fait identiques, à l'intensité près.

Les acides nucléiniques vrais sont plus actifs que les autres composés phosphorés. Avec une dose de 0,004 par kilogramme d'animal en injection intraveineuse (solution d'acide neutralisée exactement par la soude), on obtient rapidement chez le chien des phénomènes d'accélération des battements cardiaques, avec production de belles courbes de Traube-Hering, décelant à la fois l'excitation des accélérateurs et des modérateurs du cœur.

Avec des doses plus considérables (0 gr. 020 par kilogramme), on voit, immédiatement après l'injection, se produire, par action irritante sur l'endocarde, une chute brusque de la pression sanguine; il s'établit ensuite une phase d'accélération passagère, puis du ralentissement des battements cardiaques, qui conservent cependant leur énergie. Au bout d'un certain temps, la pression sanguine remonte à nouveau, mais lentement et progressivement, en même temps que le cœur reprend son accélération et son énergie primitives. Il s'est manifesté pendant cette période une vaso-dilatation périphérique, probablement paralytique, qui explique cet abaissement de la tension.

En dehors de leur action sur la circulation, les acides nucléiniques provoquent, à la suite de leur introduction dans l'économie, une exagération des phénomènes de leucocytose. Ce fait déjà signalé chez l'homme a pu être vérifié par nous dans ces expériences; dans un cas, le nombre des globules blancs est monté au bout de deux heures de 8.030 par millimètre cube à 13.851, soit une augmentation de 73 °/₀.

Étant donnée la similitude presque complète d'action entre les lécithines, l'acide nucléinique, la protyline, il est très vraisemblable que le phosphore en combinaison organique possède toujours une action excitante sur les accélérateurs du cœur.

Quoi qu'il en soit, nous tenions à attirer l'attention sur ce fait que l'action stimulante exercée par les médicaments phosphorés organiques sur l'appareil circulatoire permet d'interpréter, pour une large part, l'action exercée par ces corps sur la nutrition générale.

Iode. Iodures. Iodoforme. — *Dictionnaire de Physiologie de* Ch. Richet IX.

Études physiologique et thérapeutique de l'Iode et de ses dérivés organiques. — In *Thèse* Tschayan, Paris, 1906, 28 *planches.*

Sur les combinaisons organiques d'Iode. — *C. R. Soc. Thérap.*, 24 janvier 1906.

M. le professeur Pouchet a bien voulu nous associer à ses recherches dont les résultats, exposés en détails dans son livre aujourd'hui classique l'*Iode et les iodiques*, ont permis d'élucider complètement le mécanisme de leur action. Nous insisterons seulement sur l'action cardio-vasculaire de ces composés que nous avons étudiée en détail pendant plus d'une année, et sur certains points, concernant spécialement la glande thyroïde et les dérivés organiqués de l'iode, sur lesquels nous sommes revenus à la Société de Thérapeutique et que nous avons développée dans la thèse de Tschayan.

Comme l'ont montré les expériences de de Cyon, Barbera, Laudenbach, l'iode considéré comme cardio-vasculaire est un agent hypertenseur à doses faibles et, à doses fortes ou toxiques, un hypotenseur, uniquement par suite de son action dépressive sur le cœur.

L'action est très différente suivant que l'on emploie l'iode à l'état libre, en solution dans les iodures alcalins (en particulier dans l'iodure de sodium), l'iodure de potassium, ou bien, l'iode en combinaison organique, et surtout l'iode en combinaison albuminoïdique.

Lorsqu'on injecte aux animaux de l'iode à l'état libre en solution dans de l'iodure de sodium, on constate, avec des doses médicamenteuses, une légère accélération des contractions cardiaques, accompagnée d'une faible augmentation de la pression sanguine, sans changement appréciable de l'énergie cardiaque.

Avec des doses fortes et toxiques, on voit se produire de l'accélération des contractions cardiaques avec abaissement de la tension sanguine, en même temps qu'une diminution de l'énergie de la contraction myocardique; un peu plus tard, apparaissent des troubles de l'appareil vaso-moteur caractérisés par de longues et lentes oscillations de la pression, coïncidant avec des alternances d'accélération et de ralentissement des contractions myocardiques, dont l'énergie subit également des oscillations.

A une période plus avancée de l'intoxication, on voit se produire une exagération de ces phénomènes, puis l'accélération s'accroît, la

pression sanguine tombe de plus en plus et, à la période prémortelle, on voit se produire des phénomènes d'arythmie. C'est la lutte ultime de l'élément myocardique.

Cette action dépressive, toxique, de l'iode sur le cœur, peut être mise en évidence d'une façon très nette sur le cœur des animaux à sang froid. On voit d'abord se produire toute une série de phénomènes dus à l'action irritante, inévitable, de la substance sur le myocarde et les accélérateurs du cœur. Puis, lorsque cette action s'est atténuée, l'iode agit, au contraire, comme tonique du cœur, déterminant le retour à la normale avec légère exagération de l'énergie des contractions cardiaques. A doses faibles, cette action se maintient assez longtemps, mais si les doses sont fortes et toxiques, cette période est de peu de durée et on assiste bientôt à des phénomènes de dépression cardiaque profonde.

Avec l'iodure de potassium, les choses se passent un peu différemment, en raison de la présence du potassium dans la molécule.

Chez les animaux à sang froid, on voit se produire, d'abord, une phase de dépression circulatoire due à l'irritation causée par cet agent sur le cœur tout entier ; puis, plus tard, au contraire, une phase de renforcement des contractions cardiaques dont l'énergie est sensiblement accrue, tandis que le rythme des contractions cardiaques est normal ou légèrement accéléré. Cette phase est due à l'action combinée de l'iode et du potassium, qui agissent tous deux comme toniques et stimulants. Mais à partir de cet instant l'action du potassium devient prédominante, et l'on retrouve nettement les mêmes phénomènes que ceux provoqués par le chlorure de potassium dans les mêmes conditions.

L'énergie des contractions cardiaques persiste, mais on voit se manifester de l'arythmie, la fréquence des battements diminue, puis l'énergie elle-même décroît progressivement et finalement le cœur s'arrête, contracturé, totalement inexcitable. L'action de l'iode est, en quelque sorte, masquée et pervertie par suite de l'action toxique plus énergique exercée par le potassium sur le système nerveux central.

Chez les animaux à sang chaud, le potassium a le rôle prépondérant dans la première période, l'action de l'iode est prédominante dans les phases successives.

Dès le début, il se produit une accélération passagère avec augmentation du nombre des pulsations cardiaques et diminution de l'énergie myocardique (phénomènes dus à l'action irritante), puis on voit se produire rapidement une chute progressive de la tension, avec ralen-

tissement des contractions cardiaques qui deviennent plus amples. A cette période, également passagère, fait suite une réascension de la pression sanguine, le ralentissement des contractions cardiaques et leur énergie restant presque constants, puis surviennent des alternatives d'accélération et de ralentissement.

Jusqu'ici l'influence du potassium est prédominante, mais bientôt l'action toxique de l'iode se fait jour; on assiste alors à un abaissement lent et progressif de la pression, les pulsations augmentent de nombre, mais diminuent d'énergie. Un peu plus tard, l'accélération va en s'accentuant et l'énergie diminue encore ainsi que la pression sanguine; les oscillations du troisième ordre se manifestent, et la mort survient comme à la suite de l'injection d'iode libre.

Pour synthétiser l'action de l'iode au point de vue purement pharmacodynamique, on peut, avec des doses toxiques, distinguer trois périodes au cours desquelles se constatent les modifications suivantes :

Immédiatement, une légère accélération, des contractions cardiaques, puis, la pression restant la même, du ralentissement avec augmentation de l'amplitude. Ensuite, la pression ne variant pas sensiblement, on note une diminution d'énergie, le nombre des pulsations cardiaques restant d'abord à peu près invariable. Un peu plus tard, survient de l'accélération, accompagnée d'une diminution encore plus accentuée d'énergie, et une baisse assez considérable de la pression. Au cours de cette période, on voit apparaître de grandes oscillations traduisant les perturbations des vaso-moteurs, puis l'accélération s'accroît, la pression baisse de plus en plus. Survient enfin la période ultime de l'intoxication : l'arythmie, dernier effort du myocarde. Le cœur meurt en diastole, totalement inexcitable.

La pression périphérique suit les variations de la pression centrale; elle s'élève d'abord légèrement, puis redevient normale, pour remonter ensuite de nouveau légèrement. Elle finit par baisser parallèlement jusqu'à la mort.

Pendant tout ce que l'on pourrait appeler la première et la seconde période, on observe une augmentation lente et progressive de la tension veineuse, qui ne commence à fléchir qu'à la période toxique, au moment où apparaît la diminution d'énergie des contractions cardiaques.

Avec des doses médicamenteuses et répétées, on constate donc un abaissement plus ou moins accentué et prolongé des tensions artérielles veineuse et periphérique, avec une légère accélération et sans diminution marquée d'énergie.

Les actions nerveuses des iodures retentissant sur l'appareil circulatoire sont faibles et difficiles à mettre en évidence ; par contre, l'action lymphagogue se manifeste très nettement : c'est à elle, c'est aux modifications subies par le sérum sanguin (concentration suivie de dilution, diminution de viscosité) qu'il faut surtout attribuer les modifications circulatoires latentes et progressives que l'on peut constater. L'amélioration de la circulation périphérique et l'augmentation de l'élimination urinaire sont surtout la cause de cette action hypotensive de l'iode qui ne se produit que lentement, avec des doses réellement médicamenteuses.

Avec des doses fortes, cette action hypotonique se produit encore, comme l'a signalé DE CYON, mais par un tout autre mécanisme. La dépression cardiaque due à l'action toxique de l'iode est alors prédominante et vient contre-balancer et au delà l'action nettement hypertonique de l'iode, due à l'excitation du sympathique et des appareils vasomoteurs et à la dépression du pneumogastrique.

L'iode se combine facilement avec un grand nombre de composés organiques et donne naissance soit à des composés d'addition, soit, le plus souvent, à des composés de substitution. Ces divers corps peuvent être classés de la façon suivante d'après leur constitution chimique :

I. *Ethers iodhydriques à fonction simple dérivant des alcools.* — Parmi eux, on doit ranger les iodures alcooliques (iodure d'éthyle), les graisses iodées, l'iodoforme, le diiodoforme.

II. *Ethers iodhydriques dérivant des phénols.* — Ce groupe est fort nombreux et peut être divisé, en corps à fonction simple, type iodocrésol (traumatol), et en corps à fonctions complexes. Parmi ces derniers, nous avons à considérer :

A. Corps à fonction acide : type acide diiodosalicylique.

B. Corps à fonction amine : type iododiphénylamine, tétraiodopyrrol, iodantipyrine.

C. Corps à fonction lactone : type tétraiodophénolphtaléine.

D. Corps à fonction sulfone : type diiodothymolsulfonique.

E. Corps à fonctions phénol, éther, cétone : type catéchine iodée, tannins iodés. Ces corps sont encore mal connus ; ils peuvent être comparés aux acides iodogalliques ou, pour la catéchine, à une combinaison moléculaire de corps contenant un résidu $> C = O$. Ils sont assez stables pour ne pas être décomposés par l'action de l'air et de la lumière, mais cependant assez labiles pour être dédoublés lentement dans l'économie.

F. Corps à fonction amine, acide, phénol : à type acide iodogorgonique, iodotyrosine. L'iodothyrine pourrait à la rigueur être rangée parmi les corps de ce groupe.

III. *Ethers hypoiodeux des phénols* : type aristols.

Au point de vue pharmacodynamique, tous ces corps peuvent se diviser en deux grands groupes. Les uns sont susceptibles de se dédoubler dans l'économie et peuvent posséder par suite de la mise en liberté de l'iode l'action pharmacodynamique des iodiques. C'est le cas de la plupart d'entre eux. Les autres ne se dédoublent que partiellement et agissent par leur molécule entière déterminant des effets thérapeutiques et toxiques totalement différents de ceux des iodiques. Le type de ces corps est l'iodoforme.

L'action pharmacodynamique exercée par l'iode lorsqu'il est en combinaison albuminoïde est très différente. Ces combinaisons sont excessivement instables. L'iode se fixe sur les albuminoïdes, sur les peptones, formant d'abord des composés d'addition, puis donnant naissance à de l'acide iodhydrique qui agit ultérieurement comme réducteur et provoque la scission de la molécule avec production de composés iodés stables : iodure, iodate d'ammonium, paraiodopyrocatéchine, iodotyrosine, iodoforme, acide iodhydrique.

Les produits complexes vendus sous le nom d'iodalbumines, de peptones iodées, renferment donc l'iode en combinaison, parfois dissimulé, mais ils agissent à la façon des iodures.

Ces albuminoïdes iodés peuvent être : soit naturels, comme ceux de la glande thyroïde, soit préparés synthétiquement, comme l'a fait le professeur Pouchet.

La glande thyroïde contient une certaine quantité d'albumines et de nucléines iodées (thyréoglobuline d'Oswald) qui renferment de 0,8 à 6 °/₀ d'iode. Parmi leurs produits de dédoublement se trouve l'iodothyrine de Baumann.

Comme tous les albuminoïdes iodés, ces corps sont très facilement modifiés au contact de l'air et de la lumière et ne conservent pas toutes leurs propriétés physiologiques. L'iodothyrine, elle-même isolée de la glande thyroïde, s'altère également et perd tout ou partie de ses propriétés pharmacodynamiques et toxiques au bout d'un temps plus ou moins long.

Le suc frais de glande thyroïde en injection intraveineuse détermine une ascension légère et passagère de la pression sanguine, sans changement de rythme, puis une chute plus ou moins brusque et intense,

proportionnelle à la dose employée par kilogramme d'animal, accompagnée d'un ralentissement des contractions cardiaques avec augmentation de leur énergie. Puis, lentement, la pression remonte à la normale.

Avec des doses fortes, à partir de la fin de la chute, on voit se produire de l'accélération cardiaque accompagnée d'une diminution d'énergie. Si la dose est assez considérable, on voit l'accélération se prolonger ultérieurement et augmenter même encore avec hypotension lente et continue.

Si on pratique alors une nouvelle injection, la chute de la tension se produit comme précédemment, avec ralentissement et augmentation d'énergie des contractions cardiaques; puis la réascension s'opère de même et, lorsqu'elle est terminée, l'accélération est moins intense qu'avant l'injection et l'amplitude plus considérable. Ce n'est que plus tard, lorsque l'hypotension commence à se produire, que l'accélération et la diminution de l'énergie se font sentir de nouveau.

Comme l'ont montré Haskovec et de Cyon, l'iodothyrine et le suc de glande thyroïde possèdent sur l'appareil nerveux extra-cardiaque une action antagonistique de celle de l'iode en nature. Ils augmentent l'excitabilité des nerfs dépresseurs et des pneumogastriques quand celle-ci est normale ou diminuée; cette action s'exerce surtout sur les extrémités périphériques de ces nerfs. Ils diminuent, par contre, l'excitabilité des nerfs accélérateurs et vaso-constricteurs, par action directe sur le sympathique, et cette action paraît exagérée par suite du renforcement des modérateurs.

Le suc frais de glande thyroïde, conservé dans le vide à l'abri de l'air et de la lumière, ou conservé sous l'éther, perd très rapidement ses propriétés pharmacodynamiques sur l'appareil circulatoire, sans pour cela perdre complètement son action toxique.

Les extraits glycérinés des glandes thyroïdes possèdent une activité faible sur l'appareil circulatoire, et leur pouvoir toxique est notablement inférieur à celui du suc de la glande, toutes choses égales d'ailleurs. Le principe actif de la glande ne lui est pas soustrait par la glycérine et une glande épuisée par la glycérine, puis lavée et reprise par une solution physiologique de chlorure de sodium, donne, par expression, un suc presque comparable comme activité à celui fourni par une glande non traitée.

Cette addition de glycérine à une glande fraîche ne suffit pas pour mettre les principes actifs à l'abri des altérations : elle continue à perdre tout ou partie de ses propriétés pharmacodynamiques.

Ces faits permettent d'expliquer l'inconstance des préparations de glande thyroïde soit sèche, soit sous forme d'extraits ou de suc injectables. Ils permettent également de déconseiller l'emploi de la glycérine pour la préparation d'extraits injectables et, en général, pour l'extraction des principes actifs de cette glande.

Les albumines iodées préparées par M. le professeur Pouchet sont identiques comme teneur en iode (1,6 °/₀) à la thyréoglobuline d'Oswald. Comme elle, elles sont instables et perdent rapidement leur activité et leur toxicité.

Leur action pharmacodynamique est, en tous points, semblable à celle du suc frais de glande thyroïde. Elles provoquent de l'accélération du cœur, de la polyurie, des phénomènes d'excitation, puis, le lendemain et les jours suivants, surviennent des vomissements, des phénomènes de dépression, de l'amaigrissement rapide, de la paraplégie. Un peu plus tard, la paralysie se généralise, avec perte des réflexes, et finalement l'animal meurt au milieu de convulsions cloniques.

A l'autopsie, on trouve de l'hyperémie du foie et des reins, de la congestion des poumons, du cerveau, de la moelle et souvent des hémorragies du plancher du quatrième ventricule.

Sur la circulation, les effets sont également tout à fait comparables à ceux produits par le suc de la glande fraîche et décrits précédemment.

Les albumines iodées exercent, en outre, une action très nette sur le sang lui-même dont elles augmentent la coagulabilité.

L'iode et les iodures, d'une part, l'iodothyrine, le suc de la glande fraîche, les albumines iodées, d'autre part, ont donc une action précisément inverse sur le cœur et les appareils nerveux extra-cardiaques. Les premiers sont des hypertenseurs, les seconds, des hypotenseurs à doses médicamenteuses. A doses toxiques, tous les deux provoquent l'hypotension par action dépressive sur le myocarde et par paralysie du système nerveux.

V. — DIVERS

Action pharmacodynamique des éthers aliphatiques de l'acide salicylique. L'Ulmarène (en collaboration avec M. Bardet). — *C. R. Soc. Thérap.*, 11 juin 1902.

Saponification de l'Ulmarène par les tissus vivants. — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 juin 1902.

L'ulmarène découvert par Bourcet est un mélange d'éthers aliphatiques de l'acide salicylique, contenant 75 °/₀ d'acide, presque inodore, insoluble dans l'eau, facilement saponifiable en milieu alcalin. Ce corps, dont nous avons fait l'étude avec Bardet, introduit dans l'économie, agit comme s'il était de l'acide salicylique libre, et cela sans avoir les inconvénients de ce dernier, administré soit par voie gastrique, soit par la peau. Il est absorbé par la peau saine à l'état de vapeurs, et la présence de l'acide salicylique libre peut être décelée dans l'urine par les méthodes ordinaires de recherches, trois heures environ après son application. Cette élimination se poursuit en progressant jusqu'à la vingt-quatrième heure, et au bout de quarante-huit heures on peut encore en retrouver facilement des traces.

Au contact du foie, l'ulmarène est dédoublé presque entièrement en acide salicylique et en radicaux alcooliques inactifs sur l'organisme. Une faible partie non dédoublée peut également l'être par le rein lui-même, mais cet organe est infiniment moins actif que le premier (*in vitro*, il ne saponifie en vingt-quatre heures que 2 °/₀ d'*Ulmarène*) et il n'y a pas à craindre l'action irritante de l'acide salicylique libre au contact du rein. L'élimination se fait en majeure partie par l'urine, l'autre partie est éliminée par la bile, comme du reste tous les dérivés de l'acide salicylique. Cette élimination favorise la sécrétion de ce liquide.

L'expérimentation physiologique chez les animaux a montré la faible toxicité de l'ulmarène, son identité d'action avec le salicylate de méthyle et son innocuité absolue sur l'épiderme et les muqueuses.

Par injection sous-cutanée, il a été impossible d'obtenir la mort des animaux. En injection intrapéritonéale, la dose toxique est de 0 gr. 70 à 0 gr. 80 par kilogramme d'animal. La mort arrive au bout de six à

à quatorze heures suivant la dose injectée, avec des phénomènes d'asphyxie. Les phénomènes constatés pendant la période d'intoxication sont peu intéressants et identiques à ceux constatés avec les autres préparations à base d'acide salicylique. Ils consistent en dyspnée, parésie musculaire, salivation. A l'autopsie, comme avec le salicylate de méthyle, on a à signaler de l'œdème du poumon avec sécrétion bronchique abondante, une légère congestion des viscères et notamment du foie, enfin l'estomac est toujours plein de liquide mélangé d'aliments non encore digérés.

L'ingestion par voie gastrique a été bien supportée et les phénomènes toxiques sont difficiles à obtenir.

Employé en badigeonnage sur la peau et sur les muqueuses, il n'a donné lieu à aucun phénomène d'irritation.

Contribution à l'étude de l'action physiologique de l'acide protocétrarique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 418.

Le lichen d'Islande (*Cetraria Islandica* Ach.) renferme à côté de la lichénine, substance mucilagineuse, de l'acide protocétrarique, de l'acide lichenstéarique, une cholestérine et une chlorophylle spéciale.

L'acide protocétrarique, ou plutôt ses produits de dédoublement et en particulier le cétrarin, sont considérés comme purgatifs.

Brissemoret et Deguy ont signalé l'action antiémétique de la teinture de lichen et nous avons pu nous rendre compte que l'acide lichenstéarique ne possède que de légères propriétés irritantes et que c'est à l'acide protocétrarique qu'il faut attribuer cette action. Cet acide est peu toxique et par voie gastrique, il faut en administrer aux chiens et aux cobayes des doses de 0 gr. 60 à 0 gr. 70 par kilogramme pour voir se produire, d'abord, une période d'excitation aboutissant parfois à la production de convulsions toniques, puis, une période de dépression aboutissant à la disparition de la sensibilité et de la motilité. La mort tardive se produit par paralysie respiratoire précédant l'arrêt du cœur e ı diastole.

L'action antiémétique de cette substance à faibles doses est le résultat de son action sur les tuniques musculaires de l'estomac et de l'intestin. Nous avons pu suivre les modifications de la motricité de l'estomac et de l'intestin par différentes méthodes, et en particulier, par la photochronoradiographie chez la grenouille, le cobaye, le chien à la suite de l'ingestion d'acide protocétrarique mélangé à une poudre minérale

inerte. Quelques minutes après l'ingestion, on voit se produire, progressivement et avec une intensité de plus en plus considérable, des contractions œsophagiennes et stomacales régulières, se propageant du cardia au pylore.

Chez la grenouille examinée radioscopiquement, ces contractions sont très nettes, se produisent 5 à 6 fois par minute, et persistent même après évacuation complète de l'estomac. Chez le chien, ces phénomènes s'observent avec des doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

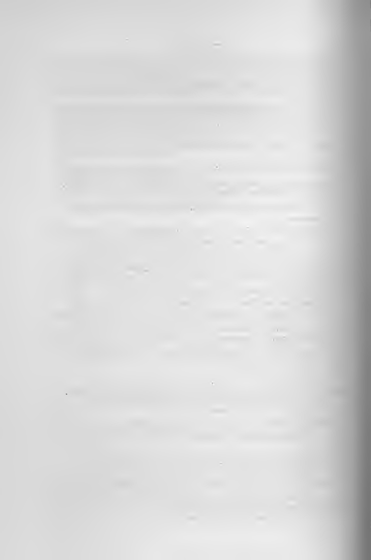
La section des pneumogastriques ne provoque pas l'arrêt complet de ces contractions, mais seulement la diminution de leur énergie. L'introduction simultanée d'acide protocétrarique et de doses émétiques de poudre d'ipéca ou de tartre stibié empêche ou tout au moins retarde le vomissement.

Cette action antiémétique est due à une exagération du péristaltisme stomacal et intestinal surtout par hyperexcitabilité musculaire. Le pneumogastrique n'est que faiblement influencé; le splanchnique, nettement paralysé à doses toxiques, subit une diminution de tonicité. Des doses plus fortes déterminent l'évacuation de selles diarrhéiques, avec coliques, par exagération du péristaltisme intestinal.

L'emploi thérapeutique de l'acide protocétrarique donne des résultats susceptibles d'être facilement interprétés par la connaissance de ces faits. Non seulement son administration fait cesser les vomissements post-chloroformiques, parfois ceux du mal de mer et de la grossesse, mais il calme le pyrosis, qui, assez souvent, est dû à un spasme stomacal par irritation et rétention.

Contribution à l'étude de la Nicotine et de ses composés aldéhydiques. — In *Thèse*, Paris, G. Droit. In-8°, 70 p., Rousset, 1905.

L'aldéhyde formique se trouve normalement dans la fumée tabac en proportions qui peuvent varier entre 0,05 et 0,11 °/₀ du tabac consumé. Elle peut se combiner à la nicotine et aux bases pyridiques et ammoniacales qui en dérivent. La toxicité de ces composés aldéhydiques et spécialement du dérivé nicotinique se montre notablement moindre que celle de la nicotine pure : elle n'en est, environ, que les trois cinquièmes. Son action pharmacodynamique ne diffère pas d'ailleurs sensiblement de celle de la nicotine.



IV. — HYGIÈNE ET TOXICOLOGIE

Les impuretés des Gaz des ballons, leur action physiologique. — *L'Aérophile*, n° 6, juin 1902.

Les intoxications par les gaz des ballons (en collaboration avec A. Chaignot). — In-8°, 150 p., J. Rousset, 1904.

A la suite des accidents d'intoxication survenus pendant ces dernières années à Chalais et dans divers autres établissements d'aérostation militaire, j'ai été chargé par M. le Ministre de la Guerre d'étudier, au point de vue physiologique, les conditions de nocivité des diverses impuretés des gaz servant à gonfler les ballons, et d'indiquer pour l'établissement du cahier des charges la quantité maximum qu'on pouvait tolérer pour chacun d'entre eux sans craindre d'accidents.

Les impuretés toxiques contenues dans le gaz hydrogène fabriqué par les méthodes ordinaires, acide sulfurique et zinc ou fer, sont : hydrogène arsénié, hydrogène antimonié, hydrogène sélénié, hydrogène sulfuré, traces de carbures d'hydrogène.

Ces divers gaz proviennent des impuretés des réactifs employés. Les impuretés provenant des métaux employés sont difficiles à éviter et, au point de vue pratique, il n'y a guère que les aciers à l'arsenic qui peuvent être dangereux, comme l'ont démontré MM. le professeur Carnot et Goutal.

L'acide sulfurique, employé au contraire, doit être surveillé de très près. C'est à lui, en effet, qu'on doit la genèse de presque toutes les intoxications dont on a pu établir la cause première.

C'est surtout l'arsenic qui est dangereux dans l'acide sulfurique. Il en contient parfois des quantités énormes. Cameron en a trouvé jusqu'à 8 gr. par kilogramme; Filhol et Lacassin, jusqu'à 12 gr. par kilogramme. L'acide sulfurique employé lors de l'accident du ballon *La Vienne* contenait, suivant les touries, de 3 à 6 gr. 2 par kilogramme.

On a également trouvé dans les divers acides employés de l'antimoine à l'état d'acide antimonieux et antimonique, du sélénium, du soufre, du plomb, de l'étain, du cuivre, du cadmium.

La présence de ces divers corps dans l'acide sulfurique commercial rend souvent assez difficile l'appréciation analytique exacte et pratique de la quantité d'arsenic et d'antimoine qu'il contient. Ces deux substances sont seules à considérer, et à redouter dans ce réactif.

De nos nombreuses expériences, nous avons pu conclure que :

La quantité maximum d'arsenic pouvant être tolérée dans l'acide sulfurique employé à la fabrication de l'hydrogène pour les ballons est de 0 gr. 10 (dix centigrammes par kilogramme). La quantité d'antimoine peut s'élever à 1 gr. maximum par kilogramme.

On peut négliger complètement le sélénium, à condition de prendre certaines précautions, lors du lavage de l'hydrogène.

Ces conclusions ont été obtenues à la suite d'un grand nombre d'expériences faites sur des chiens, des lapins et des cobayes avec l'hydrogène arsénié, l'hydrogène antimonié, l'hydrogène sélénié.

Ces animaux étaient placés dans une caisse étanche pendant un temps plus ou moins long et y respiraient un mélange connu d'air et d'hydrogène arsénié par exemple. Le sang de l'animal était examiné avant et après l'expérience.

Les gaz contenus dans la caisse étaient également analysés à la sortie de l'animal.

L'hydrogène arsénié, l'hydrogène antimonié sont surtout des poisons du sang et provoquent des accidents toxiques principalement en détruisant par leur absorption les globules rouges du sang.

Pour arriver à déterminer la limite à laquelle ces gaz peuvent être considérés comme inoffensifs, j'ai donc cherché à déterminer la composition du mélange d'air et de gaz toxique qui pouvait être respiré pendant trois quarts d'heure par un animal sans qu'on puisse, à l'examen microscopique, retrouver des lésions appréciables des globules rouges du sang, et j'en ai déduit la teneur en arsenic et antimoine qui devait se trouver dans l'acide sulfurique pour que, lors de la production de l'hydrogène, il pût donner un tel mélange d'hydrogène arsénié ou d'hydrogène antimonié.

Avec l'hydrogène arsénié, les intoxications mortelles surviennent plus ou moins tardivement, suivant les doses, avec ictère, dyspnée et paralysie avec hypothermie ; on constate toujours à l'autopsie, une congestion intense de tous les viscères (poumons, foie, rate, reins) et du

système nerveux central. Les reins surtout sont remarquables; ils font hernie à la coupe et présentent, dans tous les cas, des lésions granulo-graisseuses fort étendues.

A l'examen microscopique, on trouve dans le rein les glomérules gonflés qui distendent leur capsule, les épithéliums sont détachés ou en voie de prolifération et les tubes sont remplis de ces cellules et de débris granuleux de matières colorantes.

Le sang est brun noir, de consistance pâteuse; il ne se coagule pas à proprement parler, et présente un aspect analogue à celui que l'on rencontre dans l'intoxication expérimentale par les phénols.

Les globules rouges du sang sont en grande partie détruits; ils sont crénelés, ou même complètement dilacérés. Ils forment un magma où l'on distingue des sphérules, des granulations et des cristaux d'hémoglobine.

Dans certaines intoxications aiguës, ces cristaux peuvent par leur nombre expliquer la mort brusque avec dyspnée que l'on peut observer chez des animaux qui, à l'autopsie, ne présentent encore aucune lésion importante des organes.

L'hydrogène antimonié n'avait pas encore été étudié au point de vue toxique. Il est du reste assez difficile à obtenir pur. Son pouvoir toxique est beaucoup moindre que celui de l'hydrogène arsénié. Il agit par le même mécanisme; cependant, les lésions du sang sont moins importantes et les symptômes nerveux prédominent. Les paralysies qu'on n'observe que rarement dans certaines formes chroniques avec l'hydrogène arsénié, se montrent beaucoup plus facilement avec lui.

Au point de vue des intoxications possibles, il n'est pas à redouter, sauf dans des cas spéciaux; les acides du commerce n'en contiennent pas d'ordinaire de grandes quantités et, d'autre part, ce gaz est facilement dissocié à une température inférieure à celle qui se produit dans la fabrication industrielle de l'hydrogène pour le gonflement des ballons. Il s'en forme cependant parfois une certaine quantité et l'on a pu retrouver de l'antimoine sur certaines enveloppes de ballon; le mélange de l'hydrogène antimonié et de l'hydrogène arsénié pourrait, dans une certaine mesure, modifier la marche et le pronostic d'une intoxication.

L'hydrogène sélénié est un gaz très toxique; sa présence dans les gaz des ballons est démontrée par le dépôt de sélénium qui a pu être constaté sur les toiles des ballons. Sa production est presque impossible à éviter et l'on trouve du sélénium dans presque tous les acides marchands.

Cependant, dans une installation bien comprise, ce gaz ne doit jamais arriver jusqu'au ballon, car un lavage bien conditionné, étant donnée sa grande solubilité dans l'eau, suffit à le retenir.

Il exerce principalement une action irritante et désorganisante sur les tissus.

Respiré en petite quantité, dilué dans l'air, il provoque de l'irritation bronchique, du coryza avec perte de la sensibilité olfactive, de la céphalalgie et de la faiblesse musculaire. Les reins deviennent très douloureux, les urines sont rares, albumineuses, hémoglobinuriques; l'urée et l'acide urique s'y montrent dans des proportions exagérées, témoignant d'une désassimilation intense des albuminoïdes. Le sang dans ces cas ne présente pas de lésions importantes.

Au contraire, si la quantité d'hydrogène sélénié est plus considérable, on peut voir les animaux succomber presque subitement et présenter de profondes lésions du sang, dont le sérum est rempli de cristaux d'hémoglobine.

Ces résultats ont été développés dans le rapport qui m'a été demandé par M. le Ministre de la Guerre, comme rapporteur de la Commission permanente d'Aérostation militaire. Ils sont concordants avec ceux obtenus, plus tard, par HEIM et HEBERT, lorsqu'ils reprirent cette étude au sujet des accidents du travail.

Ultérieurement, à l'occasion d'un accident survenu à nouveau à Paris, j'ai publié avec M. CHAIGNOT une étude d'ensemble sur la question tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique.

Toxicité de l'acide borique. — *C. R. Soc. Thérap.*, 26 octobre 1904.

Les différents auteurs qui se sont occupés de cette question ont eu des opinions totalement différentes sur ce sujet.

Pour les uns, l'acide borique et le borate de soude sont des corps totalement inoffensifs et dénués de toxicité; pour d'autres, au contraire, l'acide borique est certainement doué de propriétés toxiques non négligeables et doit être employé, sinon avec prudence, du moins avec circonspection et même modération, surtout dans quelques cas. Il est un fait certain, c'est qu'il y a eu des intoxications causées par l'acide borique et, si cet agent médicamenteux peut être employé d'une façon courante dans la plupart des cas, c'est surtout parce qu'il est à l'état normal d'une absorption difficile et d'une élimination facile ; mais, toutes les fois qu'il est absorbé en quantité un peu considérable et qu'il

est gêné dans son élimination, il arrive fatalement à produire des accidents toxiques, quelquefois même mortels.

Au point de vue expérimental, la toxicité de l'acide borique est assez mal définie en raison de ce fait qu'on ne peut obtenir d'intoxication aiguë chez les animaux qu'avec des doses très fortes et hors de proportion avec les quantités qui peuvent être raisonnablement absorbées par les individus subissant un traitement quelconque avec l'acide borique.

Chez l'homme, les accidents surviennent d'ordinaire au bout du troisième ou quatrième jour, c'est-à-dire lorsque l'organisme est saturé soit par suite de l'absorption répétée, soit par suite de l'accumulation de la substance par non-élimination ou mauvaise élimination. Ils se produisent déjà avec des doses de 4 à 6 gr., administrées par voie gastrique; une dose de 10 gr. peut déterminer des accidents graves. Les plaies l'absorbent facilement, et son emploi en poudre ou pansements a donné lieu à des intoxications parfois mortelles.

La symptomatologie des accidents est assez variable : tantôt il ne se produit que des éruptions cutanées (érythèmes, purpura, urticaire, tuméfaction de la peau et desquamation), tantôt au contraire on voit apparaître des symptômes plus graves du côté de l'appareil digestif et du système nerveux. Rarement, on voit survenir des accidents cardiaques.

Les symptômes gastro-intestinaux consistent surtout en nausées, vomissements, ptyalisme; quelquefois, il survient de la diarrhée. Ces phénomènes cessent rapidement avec la cessation du médicament.

Les symptômes nerveux sont caractérisés par de la céphalée, de l'insomnie, du délire calme, des troubles du langage, de la vue, des hallucinations, etc. Ils cèdent beaucoup plus lentement et témoignent d'une impression profonde de la cellule cérébrale par l'agent toxique.

L'acide borique est d'ordinaire d'une absorption difficile; c'est en raison de ce fait qu'il possède un faible pouvoir toxique. Il s'élimine normalement assez facilement par l'urine et les autres sécrétions; mais lorsque les reins sont touchés, cette élimination devient difficile et il se produit de l'accumulation dans l'économie. Dans les observations d'intoxication, on retrouve assez souvent soit des indications précises de néphrite, soit des symptômes d'insuffisance rénale.

L'acide borique n'est pas un médicament inoffensif pour l'organisme lorsqu'il est absorbé et surtout lorsqu'il y est retenu; il faut en surveiller l'emploi chez les malades atteints d'insuffisance rénale, et

il peut être dangereux de l'employer à l'intérieur d'une façon un peu prolongée, ou en pansements sur des plaies sous formo de poudre.

Intoxication provoquée par la falsification d'un sirop d'Ipéca. — *C. R. Soc. Thérap.*, 27 janvier 1909.

J'ai pu mettre en évidence la présence d'émétique dans un sirop d'ipéca qui avait été administré à un enfant d'un an et demi, à la dose de 2 cuillères à café, et qui avait déterminé chez lui une intoxication grave, heureusement non suivie de mort.

J'ai attiré l'attention de la Société de Thérapeutique sur ce fait, et montré qu'étant donné la susceptibilité toute particulière des enfants vis-à-vis de l'émétique, il était prudent de rejeter l'emploi du sirop d'ipéca et de prescrire de la poudre d'ipéca en suspension dans un julep gommeux.

Etude sur lee empoisonnements alimentairee (en collaboration avec J. Richard). — In-8, 90 pages, Vigot, frères, Paris, 1900.

Sur les conservee de viandes, *Bull. gén. de Thérap.*, CLVI; 436, 1906.

La plupart des substances comestibles peuvent produire des intoxications alimentaires. Celles-ci sont déterminées par une altération de ces substances. Cette altération peut provenir, soit d'une maladie antérieure ayant causé ou non la mort de l'animal, soit d'une décomposition partielle ou d'une infection survenue entre la mort de l'animal et l'ingestion de l'aliment.

L'empoisonnement alimentaire reconnaît pour cause directe l'introduction dans l'organisme de produits alcaloïdiques (leucomaïnes, ptomaïnes, toxines, alcaloïdes végétaux) associés ou non à des bactéries pathogènes.

La symptomatologie de ces intoxications est susceptible de très nombreuses variations suivant les cas. Après une période d'incubation plus ou moins longue, on constate des symptômes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, coliques); des symptômes nerveux (diminution brusque des forces, faiblesse des membres inférieurs, troubles oculaires et sécrétoires); des troubles cutanés (urticaire, érythèmes divers, prurit, prurigo).

Le pronostic des empoisonnements alimentaires est variable. Ceux-

ci se réduisent quelquefois à des troubles passagers; dans d'autres cas, ils sont rapidement mortels.

Une gastro-entérite plus ou moins durable est souvent la conséquence des cas un peu sérieux.

Les troubles cutanés sont un symptôme presque constant dans les intoxications alimentaires. Ils se rapprochent des dermatoses constatées après l'ingestion des divers agents médicamenteux et doivent être rangés dans la classe des dermatoses toxiques.

La prophylaxie de ces empoisonnements peut se résumer en deux mots : inspection des abattoirs et des marchés, rejet de toute matière alimentaire suspecte.

Il n'existe pas de médication spécifique des intoxications alimentaires. Elle doit être surtout symptomatique tout en s'attachant particulièrement à favoriser l'élimination des poisons.

Technique de l'Homogénéisation du lait. Étude physiologique et chimique de ce lait. — *Clinique infantile* (n° 20, 1907). *II° Congrès international des Gouttes de lait.* Bruxelles, 1907.

L'homogénéisation ou fixage du lait est une simple opération mécanique qui consiste à émulsionner la matière grasse de ce liquide, de façon à détruire la force ascensionnelle des globules gras qu'il renferme et à empêcher leur réunion, c'est-à-dire la formation de la crème.

Le fixage du lait est une opération délicate et les procédés actuels donnent, suivant les installations et surtout les précautions prises, soit un produit excellent et de bonne conservation, soit un produit inférieur.

Le lait fixé, non stérilisé ou mal stérilisé, s'altère plus rapidement que le lait ordinaire, parce que la modification obtenue augmente considérablement la surface de la matière grasse en favorisant ainsi les actions bactériennes. Il en résulte un rancissement facile au contact de l'air et de la lumière. La matière grasse s'oxyde, s'acidifie et prend rapidement un goût désagréable.

Lorsque l'opération est bien conduite, seul l'état physique de la matière grasse est modifié, les autres éléments constitutifs du lait ne sont pas touchés. La caséine n'a subi aucune modification chimique, elle possède toujours l'état colloïdal.

L'acidification du lait est l'un des meilleurs moyens d'apprécier la valeur du procédé de fixage employé. Un lait normal doit avoir une acidité de 18° à 20° Dornic, c'est-à-dire de 1,80 à 2 gr. évalués en acide

lactique, par litre. Un lait qui possède une acidité supérieure à 21° Dornic doit être considéré comme ayant subi des transformations assez importantes pour ne plus pouvoir être employé dans l'alimentation des nourrissons qu'avec la plus grande circonspection. L'augmentation de l'acidité est toujours due à une transformation du lactose et de la caséine ; il est fort difficile, sinon impossible, de faire la part des bactéries dans cette transformation, mais il faut se souvenir que pour l'alimentation, le lait doit non seulement être stérile au moment de la consommation, mais il doit ne jamais avoir été ensemencé pour pouvoir être utilisé en toute sécurité.

L'un des principaux défauts du lait homogénéisé, c'est son altérabilité plus facile, c'est aussi son principal avantage, puisque c'est également pour cette même raison qu'il est plus facilement attaqué par les sucs digestifs ; aussi doit-il être manié avec un soin plus grand que les autres laits stérilisés industriels.

Dans le lait homogénéisé, les globules gras ne sont plus visibles au microscope et, lors de la coagulation, les molécules de caséine insolubilisée sont entourées d'une mince couche de matière grasse qui empêche leur réunion et détermine la formation d'un caillot pulvérulent analogue à celui du lait de femme.

Cette modification du caillot doit donc favoriser l'action du suc gastrique sur la caséine et faciliter dans une notable proportion l'action ultérieure des sucs intestinaux ; d'autre part, les globules graisseux sont déjà émulsionnés et sont susceptibles d'être en partie absorbés dans cet état par les chylifères ; en tout cas, leur saponification s'effectue beaucoup plus facilement et le travail de la digestion intestinale est considérablement diminué.

Quelques expériences de digestion artificielle à l'étuve ont complètement confirmé cette hypothèse et la transformation des graisses nous a paru beaucoup facilitée par la modification physique ; aussi, en présence de ces résultats et des observations cliniques de M. Variot, avons-nous tenté de contrôler l'assimilation du lait homogénéisé (Lait Lepelletier) comparativement à un autre lait stérilisé industriel et cela chez des enfants sains, puis chez des malades. Nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

1° L'augmentation de poids par jour du nourrisson est plus considérable ;

2° L'utilisation des graisses est meilleure et se rapproche beaucoup de celle donnée comme normale, par les différents auteurs, 96 %,

alors qu'avec le lait stérilisé industriel elle est toujours inférieure;

3° Lorsque la recherche de la qualité des matières grasses éliminées a été faite, on constate que des graisses neutres non dédoublées ont une tendance à se rapprocher de la normale, surtout chez les individus présentant des phénomènes d'insuffisance de digestion intestinale;

4° L'élimination de l'azote par les selles est également diminuée, ce qui indique une meilleure utilisation des albuminoïdes.

Ces résultats, confirmés cliniquement par Variot, présentent une constance remarquable, aussi bien chez les sujets sains que chez ceux atteints d'affections gastro-intestinales ou de troubles de nutrition tenant à leur hérédité.

Pain de soja et de gluten pour diabétiques. — *C. R. Soc. Thérap.*, 26 mars 1909.

Nous avons montré qu'on pouvait obtenir la panification parfaite de la farine de soja privée de ses matières grasses en la faisant travailler avec du gluten en quantité suffisante. Ce pain, agréable au goût, se rapproche du pain fabriqué avec des mélanges de farine de blé et de seigle. Il ne renferme que 12,90 °/₀ de matières hydrocarbonées saccharifiables et contient 47,65 °/₀ de matières azotées. Il peut donc être utilisé avec avantage pour l'alimentation des diabétiques qui le tolèrent mieux que le pain de gluten ordinaire.

Nous avons également pu préparer avec du gluten pur et des œufs un pain se rapprochant comme pâte de celle des madeleines et qui ne contient que des traces de matières saccharifiables.



V. — THÉRAPEUTIQUE

Physiologie pathologique du mal de mer. Essai de Thérapeutique rationnelle. — *C. R. Soc. thérap.*, 9 mai 1906.

Toutes les théories émises pour expliquer les symptômes du mal de mer renferment une part de vérité, et nous pouvons les résumer en disant qu'il est constitué par un ensemble de symptômes réactionnels provoqués par une excitation du système nerveux central, du pneumogastrique, du splanchnique et du phrénique, provoquée par des modifications brusques et continues dans l'état statique de l'individu. L'excitation du pneumogastrique et du sympathique joue un rôle prédominant dans la production de ces phénomènes.

C'est à l'excitation du pneumogastrique, en effet, que l'on doit rapporter les nausées et les vomissements qui sont facilités par l'excitation du phrénique amenant la contracture du diaphragme. Cette même excitation explique également le ralentissement des battements cardiaques, la diminution de la pression sanguine, d'où l'anémie cérébrale, l'abaissement du pouls et l'oligurie.

L'excitation du sympathique provoque, par suite de l'excitation centrale des vaso-moteurs, la pâleur de la face, l'anémie cérébrale, la prostration de l'individu, les vertiges, la céphalée.

L'adoption de ces diverses théories avait conduit leurs auteurs à préconiser, comme moyens de traitement, des médicaments appartenant aux séries les plus diverses et les plus opposées. On a tour à tour employé les hypnotiques, les dépresseurs des centres nerveux, les analgésiques, les neuro-musculaires toniques, les modificateurs du système nerveux périphérique.

Tous ces divers moyens ont réussi, dans certains cas, mais ont échoué dans d'autres, et on peut affirmer, en raison de la complexité

des causes, qu'il n'y a pas, à proprement parler, de médication spécifique du mal de mer.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques spéciales, l'*acide protocétrarique* donne assez souvent des résultats satisfaisants, ce qui s'explique facilement en raison de son action antiémétique dont j'ai étudié le mécanisme (p. 103).

Les médicaments Cardio-vasculaires (en collaboration avec P. Bouloumié). — *Rev. de Thérap. médico-chirurgicale*, **1904**, **122**.

L'étude de l'action pharmacodynamique des divers cardio-vasculaires par l'expérimentation physiologique chez les animaux et la constatation des modifications produites sur la tension sanguine à la suite de leur emploi médicamenteux chez l'homme nous a conduit à proposer la classification suivante :

Médicaments réputés hypertenseurs et employés comme tels :

I. A action prédominante sur le système nerveux central	Cytisine. Cocaïne. Alcool. Ether. Camphre. Ammoniaque. Strychnine. Opium (à petites doses).
II. A action prédominante sur le système nerveux périphérique	Digitale et digitaliques. Ergot de seigle. Hydrastis Canadensis. Nicotine.
III. A action prédominante sur le muscle cardiaque.	Digitale. Caféine et autres bases xantbiques. Chlorure de baryum. Sels de potassium.
IV. N'exerçant une action sur la tension qu'à dose toxique.	
A action sur le système nerveux central.	Spartéine.

Médicaments réputés hypotenseurs et employés comme tels :

I. A action prédominante sur le système nerveux central.	Aconitine. Acide salicylique (ses composés et ses dérivés).
II. A action prédominante sur le système nerveux périphérique	Iodures. Nitrites.
III. A action prédominante sur le muscle cardiaque.	Quinine.

En fonction de leur action pharmacodynamique, nous avons discuté l'opportunité de leur emploi thérapeutique et leur contre-indication dans les diverses affections cardio-vasculaires.

Action du nitrite de soude dans l'albuminurie par hypertension (en collaboration avec M. le professeur A.-C. Robin). — *Bull. Gén. de Thérap.*, CLVI, 88, 1908.

L'emploi du nitrite de soude à la dose de 0 gr. 20 en une ou quatre prises de 0 gr. 05 par jour, suivant les cas, détermine l'abaissement de la tension sanguine chez les hypertendus. Cet effet est relativement durable et cette dose est incapable de déterminer des accidents.

Chez les artério-scléreux atteints d'albuminurie, l'emploi de ce médicament peut faire diminuer ou même disparaître totalement l'albumine. Le nitrite de soude permet de se rendre compte si cette albuminurie est due à l'hypertension ou à la sclérose rénale commençante et par conséquent fournit un élément de pronostic.

Action antiémétique et eupeptique du citrate de soude dans l'intolérance gastrique des nourrissons. Étude clinique et physiologique. — In *Thèse*, Paris, Mlle R. Aibender. In-8°, 75 p., Souve, 1905.

Le citrate de soude arrête rapidement les vomissements chez les enfants nourris au sein.

Son action antiémétique est également incontestable chez les enfants dont l'alimentation est mixte ou uniquement composée de lait de vache pur ou stérilisé.

Il aide à la digestion des différents laits et lutte ainsi avantageusement contre une intolérance qui souvent avait résisté à tous les autres moyens thérapeutiques. A son action antiémétique il joint donc une action eupeptique.

Au point de vue physiologique, il semble avoir une double action :

Il est sédatif et diminue l'irritabilité gastrique si fréquente des nourrissons.

Il diminue la coagulabilité du lait, non pas en précipitant les sels de chaux qu'on ne trouve pas dans le coagulum, mais en dissolvant une partie plus ou moins considérable de ces sels, qui favorisent par leur présence la caséification. Le coagulum formé est ainsi d'une digestion plus facile.

L'Hermophényl et les nouveaux mercuriaux. — *Bull. gén. de Thérap.*, CIII, 182, 1904.

L'efficacité thérapeutique d'un sel mercuriel dépend uniquement de la quantité de mercure mis en liberté dans l'économie dans un temps donné. L'acide, l'arrangement moléculaire ne doivent pas, à proprement parler, entrer en ligne de compte dans l'effet thérapeutique, et c'est le mercure seul qui agit, mais cependant ils jouent un rôle accessoire considérable. C'est, en effet, à eux que l'on doit une rapidité d'absorption plus ou moins grande du sel, son action sur les éléments anatomiques, la facilité de sa réduction, tous phénomènes qui lui donnent sa physionomie propre et qui motivent nos préférences pour certains d'entre eux.

On a cherché dans ces dernières années à réaliser des combinaisons d'oxyde jaune de mercure avec les phénols et leurs dérivés, les amines, les acides amidés, et on a été conduit à fabriquer des corps dans lesquels le mercure était à l'état dissimulé, lié d'une façon très intime au radical organique et souvent de telle façon que ce métal perdait ses propriétés propres et n'était que difficilement mis en liberté dans l'économie. Dans ces conditions, les composés ne possédaient plus que très atténuées les propriétés pharmacodynamiques des mercuriaux, mais quelques-unes d'entre elles, les propriétés antiseptiques, par exemple, étaient conservées ; les propriétés antisyphilitiques et l'action sur la nutrition sont toujours fortement amoindries. C'est, en particulier, ce qui s'est produit avec l'hermophényl, qui a conservé des propriétés antiseptiques remarquables, mais doit être administré à doses considérables comme antisyphilitique.

Sur le fluoroforme. — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 novembre 1908.

J'ai attiré l'attention sur le fait que le produit vendu et utilisé avec succès contre la coqueluche sous le nom d'eau fluoroformée ne renfermait et ne pouvait pas renfermer, étant donné ses propriétés physico-chimiques, de fluoroforme.

Les effets thérapeutiques obtenus avec ce médicament étaient donc comparables aux succès des préparations homéopathiques et cette médication, d'après moi, avait pu donner des résultats parce qu'elle avait simplement soustrait les malades à l'action des drogues nombreuses qu'ils ingèrent, d'ordinaire, dans cette maladie.

VI. — TECHNOLOGIE

Sur la préparation des produits opothérapiques. — *C. R. Soc. Thérap.*, 25 novembre 1908.

La fabrication des différentes préparations opothérapiques est assez simple; on peut facilement obtenir des préparations actives, travaillées dans le vide et à basse température.

J'ai préconisé pour le travail de ces produits liquides ou solides l'installation suivante: une pompe à vide profond, type de Babinet perfectionné, donnant le vide à 2 millim., disposée de façon à fonctionner sans bruit et ne dépensant que fort peu de force en raison de ce fait que le piston expulseur travaille dans le vide et que, contrairement à ce qui se passe avec les autres systèmes, la dépense de force ne croît pas avec le vide. Elle se compose essentiellement de deux cylindres, munis de clapets spéciaux, travaillant l'un sur l'autre, les pistons marchant en sens contraire. La dépense de force, à la mise en marche, est d'environ 4 chevaux-vapeur pendant les dix premières minutes; elle se réduit progressivement à 1 cheval un quart pendant le reste du travail.

Cette pompe est branchée d'une part, à droite, sur un concentrateur de liquide constitué par un cylindre horizontal entouré d'un bain-marie chauffé à la vapeur, traversé de part en part par un arbre de couche monté sur paliers à joints hydrauliques et portant de distance en distance des palettes mobiles, de forme variable suivant le liquide à concentrer, et destinées par leur mouvement à augmenter la surface d'évaporation du liquide. Les vapeurs sont entraînées, soit dans un condenseur tubulaire à circulation d'eau, soit dans un condenseur à vide barométrique à injection. Lorsqu'on traite des liquides mousseux, on place à la partie supérieure du concentrateur une colonne dans l'intérieur de laquelle sont disposés des septums perforés destinés à briser les mousses et à empêcher leur entraînement.

Avec cet appareil on évapore par heure, à une température de + 25°, de 30 à 40 K°s de colature par mètre carré de surface ; on peut même, au moyen d'un dispositif spécial, travailler complètement à froid et à une température voisine de 0°.

La matière concentrée dans cet appareil jusqu'à consistance pâteuse est versée dans des cuvettes de porcelaine qui sont alors placées dans une étuve tubulaire, également à enveloppe d'eau, dans laquelle elle va se dessécher complètement. Les vapeurs aqueuses dégagées sous l'action du vide sont absorbées dans de l'acide sulfurique à 60°-61° B contenu dans un bac en fonte mis en rapport avec l'étuve par un tuyau volumineux pour favoriser le départ des vapeurs dont le volume croît d'autant plus rapidement que l'on travaille à une température plus basse. Cet acide sulfurique est maintenu en mouvement par les palettes fixées sur l'arbre qui traverse de part en part ; de plus, ce bac est constamment refroidi par une circulation d'eau pour éviter l'échauffement de l'acide sous l'influence de l'hydratation.

Cet acide à 60-61° B absorbe 20 K°s d'eau par 100 K°s mis en travail, ce qui l'amène à la densité de 48° B. A ce moment, on l'évacue automatiquement pour l'envoyer au régénérateur et on le remplace par une autre charge régénérée à 60° B.

La régénération de cet acide, qui sert indéfiniment, s'opère dans un concentrateur chauffé par un serpentin de vapeur dans un bac en bois doublé en plomb. Le prix de cette régénération est insignifiant : elle s'effectue sans le moindre danger et à aucun moment l'acide n'est en contact avec le personnel.

L'étuve que nous venons de décrire sert également à dessécher d'emblée les pulpes organiques servant à la préparation des poudres d'organes. On évapore dans cette étuve environ 20 K°s d'eau à l'heure par mètre carré de surface de plateau et cela à un prix de revient très bas, car, avec ce dispositif, quelle que soit la température à laquelle s'effectuent la concentration et la dessiccation, la dépense du combustible reste à une moyenne d'environ 20 K°s de charbon par 100 K°s d'eau enlevée au produit. La force motrice nécessaire pour l'évaporation de 500 K°s d'eau à l'heure dans un concentrateur ou une étuve est d'environ 4 chevaux-vapeur à la mise en marche de l'appareil ; elle se réduit ultérieurement très rapidement de près de moitié.

On peut ainsi fabriquer des préparations obtenues dans le minimum de temps, à l'abri de l'air et sans le secours de la chaleur, et, je le répète, ce ne sont pas là des données théoriques, mais je pourrais

citer des installations établies d'après ces données qui marchent depuis plus de six ans et servent à la grosse industrie chimique.

M. Catillon a préconisé l'emploi de l'éther pour dégraisser les poudres opothérapiques et faciliter leur conservation. Je tiens cette pratique pour très mauvaise, car il ne faut pas oublier que l'éther n'est pas un dissolvant neutre, comme on l'a dit, mais qu'il agit souvent comme un oxydant énergique. De plus, souvent à côté des graisses, l'éther enlève aux produits opothérapiques d'autres corps encore peu connus désignés sous le nom générique de lipoïdes; ce sont soit des monoaminophosphatides, soit des lécithines, soit des cholestérines.

Il faut soigneusement dégraisser les organes avant de les faire passer au broyeur Latapie ou autre; mais après, il ne faut plus les toucher.

L'emploi des extraits partiels utilisés par la voie gastrique et obtenus par macération dans des liquides variés soulève un problème qu'il serait intéressant d'élucider. Doit-on employer comme solvant un liquide plutôt qu'un autre, et quel est le meilleur?

La question est encore fort mal connue et, suivant qu'on emploie l'eau, l'alcool, la glycérine, les sérums, on obtient des extraits de composition différente et d'activité variable. Il serait utile que l'on pût étudier systématiquement ces différentes préparations pour chacun des organes, de façon à comparer leur activité à celle de la poudre de pulpe sèche.

Le procédé de préparation des extraits liquides injectables que je recommanderais est basé sur l'action dissolvante des solutions salines et sur le pouvoir osmotique de ces solutions hyper-, iso- ou hypotoniques.

Les organes, convenablement nettoyés, sont pulpés au broyeur Latapie, reçus dans un bocal stérilisé et additionnés d'un égal volume de sérum physiologique. Cette émulsion est portée dans la glacière où elle reste pendant vingt-quatre heures. Il est nécessaire de l'agiter fréquemment, de préférence mécaniquement et sans qu'on soit forcé d'ouvrir la glacière.

Au bout de ce temps, l'émulsion est centrifugée. Il faut employer un appareil à godets en verre facilement stérilisables, et pour obtenir une séparation complète il faut fournir une vitesse tangentielle minimum de 70 m. à la seconde. Le liquide décanté est complété avec une quantité telle de sérum physiologique que 1 cm^3 représente exactement le poids de l'organe employé. On filtre alors à la bougie Chamberland, pâte dure, et on met en ampoules selon la technique habituelle.

Application d'un changement de vitesse à l'enregistreur deMarey — *C. R. Soc. de biol.*, LXVI, 204, 1909.

L'enregistreur de Marey, dont se servent la plupart des physiologistes, se compose d'un cylindre entraîné par un fort mouvement d'horlogerie muni d'un régulateur de Foucault. Du mouvement d'horlogerie sortent 3 axes appartenant à 3 mobiles successifs et animés respectivement des vitesses périphériques de 0 m. 0068 par seconde, 0 m. 0475 par seconde, 0 m. 2720 par seconde.

Si au cours d'une expérience on désire, pour examiner de plus près un phénomène, augmenter ou diminuer la vitesse du cylindre, il faut changer celui-ci d'axe.

Pour remédier à ces inconvénients, nous avons songé à obtenir ces différentes vitesses sur un même axe qui pourrait être embrayé successivement avec les 3 axes du mouvement d'horlogerie, ce que nous avons réalisé de la manière suivante : les3 anciens axes du mouvement d'horlogerie, situés aux 3 sommets d'un triangle équilatéral, sont munis de 3 pignons égaux.

Un axe central porte un pignon égal aux précédents, qui engrène continuellement avec un pignon additionnel; l'axe de celui-ci, au moyen d'une manette, tourne autour de l'axe central en décrivant un arc de cercle ayant pour rayon la somme des rayons des 2 pignons. Aux deux positions extrêmes de la manette, le pignon additionnel engrène, dans un cas avec le pignon du premier axe, dans l'autre cas avec le pignon du troisième axe du mouvement d'horlogerie. La première et la troisième vitesse sont donc ainsi transmises successivement à l'axe central.

Le deuxième axe est celui qui tourne en sens inverse des deux autres. Pour communiquer sa rotation à l'axe central en renversant son sens et au moment où la manette passe par le milieu de sa course, un train d'engrenages composé de deux pignons permet d'engrener l'un d'eux avec le pignon de l'axe central à l'aide d'une came solidaire de la manette. En résumé, au moyen d'une manette unique, placée bien à portée de la main, on communique à l'axe central de l'appareil successivement les trois vitesses primitives en les maintenant toutes dans le même sens de rotation.

L'addition de ce changement de vitesse n'influence pas la régularité de la marche.

TABLE ANALYTIQUE

I. — PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

II. — PHARMACOLOGIE SPÉCIALE

I. — ÉTUDES SUR LES PLANTES FRAICHES

II. — MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE

III. — PHARMACODYNAMIE

I. — ANESTHÉSIQUES GÉNÉRAUX ET HYPNOTIQUES

II. — ANESTHÉSIQUES LOCAUX

III. — CARDIO-VASCULAIRES

IV. — MODIFICATEURS DE LA NUTRITION

V. — DIVERS

IV. — HYGIÈNE ET TOXICOLOGIE

V. — THÉRAPEUTIQUE

VI. — TECHNOLOGIE

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 4917